UNIVERSITÉ DE BORDEAUX

FACULTÉ DE MÉDECINE ET DE PHARMACIE

1945-1946 – N° 19

LES ANTIHISTAMINIQUES DE SYNTHÈSE

LEUR UTILISATION THÉRAPEUTIQUE

THÈSE POUR LE DOCTORAT EN MÉDECINE

présentée et soutenue publiquement le lundi 17 décembre 1945

PAR

Jean-Roger-Georges QUINTARD

Diplômé d'Education physique médicale supérieure,
Diplômé d'Hydrologie.

Né à GOUDOURVILLE (Tarn-et-Garonne), le 14 juillet 1914

Examinateurs de la Thèse

MM. JOULIA, professeur ..... *Président.*
CREYX, professeur ..... *Juges*
BROUSTET, agrégé ..... *Juges*
DUBARRY, agrégé ..... *Juges*

BORDEAUX.
IMPRIMERIE LIBRAIRIE DELMAS
6, Place Saint-Christoly

1945

QUINTARD (Jean-Roger-Georges)

Les Antihistaminiques de synthèse. Leur utilisation thérapeutique. — Bordeaux, Delmas, 1945. In-8°, 74 p.

(Thèse Médec. Bordeaux. 1945-1946. N° 19.)

QUINTARD (Jean-Roger-Georges)

Les Antihistaminiques de synthèse. Leur utilisation thérapeutique. — Bordeaux, Delmas, 1945. In-8°, 74 p.

(Thèse Médec. Bordeaux. 1945-1946. N° 19.)

QUINTARD (Jean-Roger-Georges)

Les Antihistaminiques de synthèse. Leur utilisation thérapeutique. — Bordeaux, Delmas, 1945. In-8°, 74 p.

(Thèse Médec. Bordeaux. 1945-1946. N° 19.)

QUINTARD (Jean-Roger-Georges)

Les Antihistaminiques de synthèse. Leur utilisation thérapeutique. — Bordeaux, Delmas, 1945. In-8°, 74 p.

(Thèse Médec. Bordeaux. 1945-1946. N° 19.)

UNIVERSITÉ DE BORDEAUX

FACULTÉ DE MÉDECINE ET DE PHARMACIE

1945-1946 — N° 19

LES ANTIHISTAMINIQUES DE SYNTHÈSE

LEUR UTILISATION THÉRAPEUTIQUE

THÈSE POUR LE DOCTORAT EN MÉDECINE

présentée et soutenue publiquement le lundi 17 décembre 1945

PAR

Jean-Roger-Georges QUINTARD

Diplômé d'Education physique médicale supérieure,
Diplômé d'Hydrologie.

Né à GOUDOURVILLE (Tarn-et-Garonne), le 14 juillet 1914

Examinateurs de la Thèse

MM. JOULIA, professeur ..... *Président.*
CREYX, professeur ..... *Juges*
BROUSTET, agrégé ..... *Juges*
DUBARRY, agrégé ..... *Juges*

BORDEAUX
IMPRIMERIE LIBRAIRIE DELMAS
6, Place Saint-Christoly

1945

FACULTÉ DE MÉDECINE ET DE PHARMACIE DE BORDEAUX

DOYEN : M. DUPÉRIÉ.

ASSESSEUR : M. LABAT.

PROFESSEURS HONORAIRES :

M. DENIGÈS, BEILLE, DUPOUY, A. MANDOUL, PETGES, GUYOT, ABADIE, ROCHER, LANDE, DUVERGEY, CARLES, LEURET, PÉRY.

PROFESSEURS :

	MM.		MM.
Clinique médicale	N.	Zoologie et parasitologie	R. SIGALAS
id.	DUPÉRIÉ.	Médecine expérimentale	N.
Clinique chirurg. et gynécol.	N.	Clinique ophtalmologique	BEAUVIEUX.
Clinique chirurgicale	PAPIN.	Clinique chirurg. inf. et orthop.	LOUBAT.
Clinique d'accouchements	RIVIÈRE.	Clin. des maladies infectieuses	DAMADE.
Anatomie pathol. et microsc. clin.	DE GRAILLY.	Chimie biologique et médicale	MACHEBŒUF.
Anatomie	VILLEMIN.	Physique méd. et pharmaceutique.	N.
Anatomie générale et histologie.	G. DUBREUIL.	Méd. col. et clin. mal. exotiques.	BONNIN.
Hygiène	N...	Clin. malad. cutanées et syphilit.	JOULIA.
Médecine légale et déontologie	DERVILLÉE.	Clin. des mal. des voies urinaires.	DARGET.
Electroradiol. et clin. d'él. médic.	RÉCHOU.	Clin. mal. nerveuses et mentales.	DELMAS-MARSALET.
Chimie	CHELLE.	Clin. d'oto-rhino-laryngologie	N.
Botanique et matière médicale	GOLSE.	Toxicologie et hygiène appliquée.	LABAT.
Pharmacie	VITTE	Hydrologie thérap. et climatol.	CREYX.
Physiologie	FABRE.	Clinique odonto-stomatologique.	DUBECQ.
Clin. méd. des mal. des enfants.	FONTAN.		

PERRENS (Maladies mentales). CHARRIER (Chirurgie générale). FAUGÈRE (Obstétrique).

AGRÉGÉS EN EXERCICE :

	MM.		MM.
Anatomie	DUFOUR.	Chirurgie générale	POUYANNE.
Physiologie	FRANCK.	Obstétrique	N.
Médecine générale	PIÉCHAUD.	id.	MAHON.
id.	N.	Ophtalmologie	N.
id.	N.	Oto-rhino-laryngologie	DESPONS.
id.	BROUSTET.	Dermatologie et syphiligraphie	N...
id.	N.	Physique médicale	N...
id.	SARIC.	Chimie gén. pharm. et toxicol.	CASTAGNOU.
id.	DUBARRY.	Histoire natur. pharmaceutique	GIRARD.
Chirurgie générale	N.	Pharmacie	MESNARD.
id.	MASSÉ.	id.	N.
id.	N.	Histoire natur. méd. et parasitol.	R. MANDOUL.
id.	MAGENDIE.		

COURS COMPLÉMENTAIRES :

	MM.		MM.
Médecine opératoire	MASSÉ.	Cryptogamie	GIRARD.
Accouchements	MAHON.	Pharmacie galénique	MESNARD.
Puériculture	FAUGÈRE.	Bactériologie	MOUREAU.
Zoologie et parasitologie	R. MANDOUL.	Physiologie	Mlle ROUGIER.
Législation pharmaceutique	POPLAWSKI.	Chimie biologique	TAYEAU
Ophtalmologie	N.	Parasitologie et biologie appliqu.	PAUTRIZEL.
Anatomie	J. BEAUVIEUX	Pathologie chirurgicale	J. VILLAR.
Chimie minérale	CASTAGNOU.	Pathologie chirurgicale	J. CHAVANNAZ.
Botanique	GIRARD.		

Le Secrétaire de la Faculté : ROUGERIE.

Par délibération du 5 août 1879, la Faculté a arrêté que les opinions émises dans les Thèses qui lui sont présentées doivent être considérées comme propres à leurs auteurs, et qu'elle entend ne leur donner ni approbation ni improbation.

R. UNIV. BIBLIOTHEEK LEIDEN

A LA MEMOIRE DE MON PERE

MORT AU CHAMP D'HONNEUR LE 7 DÉCEMBRE 1914

Médaille militaire.

A MA MERE

A qui je dois tant.
En gage de ma profonde tendresse et de ma reconnaissance infinie.

A MA FEMME

Mon amour. Ma vie. Mon espoir

A MES FRERES PAUL ET ANDRÉ

« Mes enfants » d'hier. Mes amis d'aujourd'hui. Mais tous trois à jamais unis

---

A MES BEAUX-PARENTS

Qui m'ont accueilli comme un fils et en qui je trouve la plus chaude affection, la plus vive compréhension.

A MES BEAUX-FRERES

A ROGER, le benjamin enthousiaste et généreux.
A JEAN, « héros obscur », que toujours on attend.
Pour tous deux, mon indéfectible attachement.

À MA FAMILLE

A MON GRAND AMI

LE DOCTEUR R. FERRAND

Qui me dévoila les belles perspectives de la médecine, et me dirigea si fraternellement dans mes études.

En témoignage de profond remerciement.

A MES AMIS

« Q'un ami véritable est une douce chose ! »

A MES CAMARADES DU BORDEAUX-ETUDIANTS-CLUB

Avec lesquels j'ai vécu de belles heures insouciantes.

AUX EQUIPES D'URGENCE DE LA CROIX-ROUGE FRANÇAISE DE BORDEAUX

« Dévouement et fraternité. »

A MES MAITRES

DE LA FACULTE ET DES HOPITAUX DE BORDEAUX

Qui ont fait ce que je suis

A MES JUGES :

MONSIEUR LE PROFESSEUR AGRÉGÉ J.-J. DUBARRY

Médecin des Hôpitaux.

Qui font ce que je serai.

MONSIEUR LE PROFESSEUR AGRÉGÉ P. BROUSTET

Médecin des Hôpitaux,
Officier d'Académie.

MONSIEUR LE PROFESSEUR M. CREYX

Professeur d'hydrologie thérapeutique et climatologique
à la Faculté de Médecine et de Pharmacie de Bordeaux,
Médecin des Hôpitaux,
Chevalier de la Légion d'honneur,
Croix de guerre,
Officier de l'Instruction publique.

A MON PRESIDENT DE THESE

Monsieur le Professeur JOULIA

Professeur de Clinique des maladies cutanées et syphilitiques,
Officier d'Académie.

Avec mes remerciements pour le très grand honneur qu'il m'a fait en acceptant de présider cette thèse, et en témoignage de ma respectueuse gratitude.

LES ANTIHISTAMINIQUES DE SYNTHÈSE

LEUR UTILISATION THÉRAPEUTIQUE

I

INTRODUCTION

La chimiothérapie antihistaminique repose sur un important faisceau d'arguments expérimentaux et sur la clinique humaine. De nombreux travaux témoignent en faveur de l'analogie, sinon de l'identité des manifestations de l'anaphylaxie et du choc histaminique, chez l'animal et chez l'homme. Ils ont établi que les manifestations de cette anaphylaxie expérimentale sont, pour la plupart, déterminées par une décharge d'histamine dans le milieu intérieur.

Des études cliniques ont montré que cette conception est valable pour l'homme et qu'il existe toute une série d'états qualifiés d'allergiques, d'hypersensibilité, d'intolérance, qui sont de l'anaphylaxie stricte ou de ses confins, et plus ou moins rattachés à la diathèse neuro-arthritique : la maladie sérique, les urticaires, l'œdème angio-neurotique de Quincke, l'asthme, la migraine, les crises hépato-vésiculaires...

Dans ces états allergiques, dans le déclenchement des crises paroxystiques, l'action de l'histamine a été incriminée, non sans de judicieux arguments.

L'agression histaminique se montre capable de les reproduire chez les sujets sensibles (crises d'asthme chez l'asthmatique, crises migraineuses chez l'hémicrânique habituel...).

Le dosage de l'histamine se révèle alors anormalement excessif dans les différentes humeurs, ou au niveau de l'organe intéressé.

La thérapeutique antihistaminique ou d'accoutumance, de désensibilisation à l'histamine, donne de bons résultats; mais cette chimiothérapie n'est efficace que lors d'agressions histaminiques de causes exogènes ou endogènes.

Nous relatons, dans cette étude, quelques observations personnelles recueillies au cours de remplacements médicaux et qui, par conséquent, peuvent se présenter journellement à l'expérience du médecin praticien.

Nous devons remercier, ici, le Docteur Léger, qui a bien voulu nous communiquer quelques observations et nous prodiguer ses conseils.

Nous avons relevé, dans diverses publications médicales, les cas les plus frappants de l'utilisation thérapeutique des antihistaminiques de synthèse.

Ces corps permettent d'obtenir, dans les manifestations d'origine histaminique, des résultats plus rapides et plus complets qu'aucun autre médicament.

Cette thérapeutique est active et strictement physio-pathologique. Lorsqu'elle agit, le clinicien, le physiologiste, pourront affirmer que l'histamine est en cause.

II

L'HISTAMINE

L'histamine ou β imidazol-éthyl-amine, dont on doit l'isolement à Barger et Dale (1910), à partir de l'ergot de seigle, est une base aminée toxique.

On peut la préparer, en décarboxylant l'histidine par voie chimique ou bactérienne, au moyen du *Bacillus aminophilus*.

L'histamine a été mise en évidence dans presque tous les tissus et humeurs des mammifères. C'est un produit de désintégration des albumines tissulaires. Elle trouve, en partie, sa source dans l'intestin où les microbes les plus banaux lui donnent naissance, et dans la peau où elle se forme sous l'influence des rayons ultra-violets. Elle semble également se produire par excitation, au niveau des terminaisons nerveuses de la peau, des viscères, de l'endothélium vasculaire. L'excitation d'un nerf sensitif entraîne une forte libération d'histamine. L'animal sensibilisé accumule de l'histamine dans certains organes (Manwaring) : foie, chez le chien et, sans doute, chez l'homme (Tinel).

Quand le choc se déclenche, le foie, réservoir d'histamine, se vide et jette celle-ci dans la circulation.

Intermédiaire humoral, susbstance « neuro-effectrice », ainsi que l'appelle Tinel, l'histamine réalise, comme l'acécholine et l'adrénaline, un véritable transport d'action nerveuse. C'est « l'hormone tissulaire » probable de la fonction vaso-dilatatrice du système sensitif.

La pharmacodynamie et la physio-pathologie de l'histamine ont été remarquablement étudiées par MM. Guggenheim, Ungar, M. Perrault...

En dehors de son action toxique générale, elle présente des effets physiologiques :

Excitants : contracture énergique de presque tous les organes à muscles lisses (intestins et bronches, en particulier le bronchospasme). Augmentation de la sécrétion glandulaire : salivaire, pancréatique et surtout gastrique.

Inhibiteurs : vaso-dilatation capillaire, splanchnique et périphérique, avec transsudation plasmatique pouvant aboutir, au cas d'une action massive et soudaine, à une hypotension assez marquée pour déterminer le collapsus.

Ces diverses actions ont un caractère commun ; elles ne sont pas inhibée par une dose d'atropine qui neutralise les actions analogues de l'acétylcholine et des autres agents parasympathicomimétiques.

MM. Dale et Laidlaw ont montré que les diverses manifestations du « choc » anaphylactique et peptonique dépendent d'une mise en liberté d'histamine.

La régulation de la production d'histamine et son maintien à un taux normal résultent de l'action de systèmes antagonistes.

L'histamine dérive de l'histidine, acide aminé nécessaire à la régénération des hématies, qui se forme au cours de la digestion des protéines, par la trypsine pancréatique.

Elle est détruite par une diastase cellulaire : l'histaminase, ou ferment diaminoxydase, qui est une flavoprotéine.

Elle est transformée, au niveau du foie, en dérivé acétylé, éliminé par le rein.

Des déficiences du foie, du pancréas ou encore des surrénales et de la thyroïde, une sensibilisation permanente ou transitoire de certains organes, ou systèmes neuro-arthritiques, facilitent l'action de l'histamine.

Les syndromes histaminiques sont d'origine exogène, par excès ou mauvaise qualité des protéines.

Ils peuvent être d'origine endogène, par insuffisance des systèmes antagonistes ou destructeurs, ou par excès de décharges histaminiques. Ces dernières peuvent être générales, reproduisant le tableau du choc, plus ou moins complet. Elles peuvent être locales au niveau de certains organes : le poumon, par exemple, se manifestant par une crise d'asthme. En outre, certains tissus deviennent plus sensibles à l'action de l'histamine, de façon permanente, congénitale ou transitoire.

A la suite de l'injection d'une petite dose d'histamine dans le derme, on voit apparaître une grosse papule urticarienne, centrée par un point sombre de vaso-dilatation active, due à un réflexe local d'axone. C'est la triple réaction de Lewis. L'inhalation d'aérosols d'histamine déclenche une dyspnée comparable à l'asthme.

Cliniquement, on observe des taux anormalement élevés d'histamine dans le sang à la suite des crises d'asthme, d'ulcères gastriques. Dans la maladie de Dühring-Brocq, on note également une élévation de l'histaminémie.

M. Gaté et ses collaborateurs ont décelé l'histamine dans la bulle de la dermite polymorphe douloureuse, ainsi que dans la vésicule zostérienne.

Les dermites, par sensibilisation, et l'urticaire, s'accompagnent, en général, d'une histaminémie élevée. Dans les eczémas et dermatoses, les chiffres sont variables, plus souvent normaux qu'augmentés.

Dosage de l'histamine sanguine.

Pour doser l'histamine sanguine, on utilise l'intestin isolé du cobaye. Le sang est préalablement traité, selon la méthode décrite par Barsoum et Gaddum (1935), modifiée par Code (1937). Cette méthode donne, pour des sujets normaux, des quantités de 40 à 60 millièmes de milligramme (γ) d'histamine, exprimées en dichlorhydrate de cette base pour 1 litre de sang total.

III

LES ANTIHISTAMINIQUES DE SYNTHESE

Les antagonistes synthétiques de l'histamine ont d'abord été recherchés parmi les substances sympatholytiques : des quinoxyéthylamines, des naphtoxyéthylamines, des dioxanes. Ce sont des bases à noyau benzénique. Ils appartiennent à trois types :

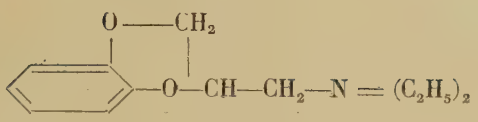
Amino-méthyl-benzodioxan et substitués (I) 933 F.;
Phénoxi-éthyl-diéthylamine et dérivés (II) 929 F.;
Phényl-éthylène-diamine et substitués (III) 1571 F., 2325 RP., 2339 RP., 2786 RP.

A. — Historique.

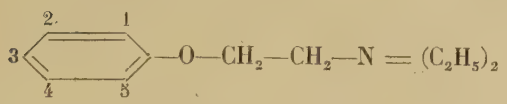
Certains corps naturels (histidine, arginine, cystéine, guanidine...) inhibent, à la concentration de 1 à 2 p. 1.000, l'action de l'histamine sur l'intestin isolé du cobaye (Eldbacher, Jucker et Baur, 1937).

Les antagonistes synthétiques sont beaucoup plus actifs. Ces derniers corps ont été préparés dans le laboratoire de M. E. Fourneau, et dans celui de la Société Rhône-Poulenc Spécia.

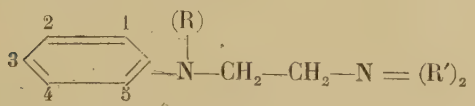
I. — Dès 1937, G. Ungar, D. Bovet, J.-L. Parrot, constataient qu'un corps sympathicolytique, le 933 F (type I), inhibe à la concentration du 100.000e l'action de l'histamine sur l'intestin isolé du cobaye.



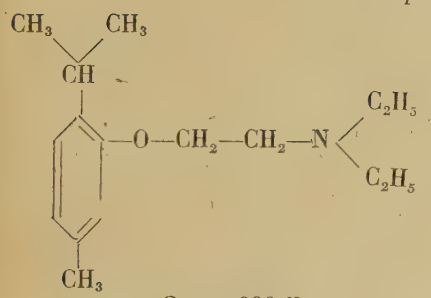
Corps du type I.



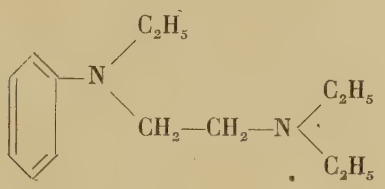
Corps du type II.



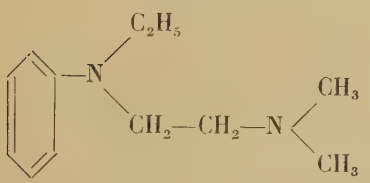
Corps du type III.



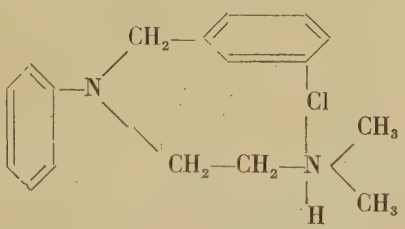
Corps 929 F.



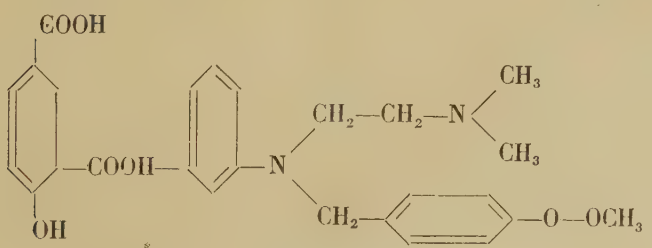
Corps 1571 F.



Corps 2325 RP.



Corps 2339 RP.



Corps 2786 RP.

Récemment, Pasteur Valléry-Radot, Bovet, Mauric et Mlle A. Holtzer (1942) montrent que ce corps, à la dose de 20 milligrammes intraveineux par kilo, protège le lapin neuf contre le choc histaminique (1/2 mg. par kilo) et évite la chute de pression habituelle. Par contre, aucun effet de ce genre n'a été observé chez l'homme aux doses qui ont pu être essayées.

II. — En 1937, D. Bovet et Mlle Staub, puis Mlle Staub, montrent que les corps du type II, tels que le 929 F., et du type III, tels que 1571 F., inhibent, à la concentration du millionième, l'action de l'histamine sur l'intestin isolé du cobaye. En outre, ces corps se montrent capables de protéger le cobaye contre 2 à 4 doses mortelles d'histamine. Malheureusement, leur toxicité est élevée. La dose thérapeutique n'est que 5 fois plus petite que la dose minima mortelle de 929 F. injectée au cobaye par voie sous-cutanée.

L'homme tolère très mal ces produits, 4 milligrammes au plus, par jour, pour le 929 F. Aux doses utilisées, il est difficile de mettre en évidence une action antagoniste à l'égard de l'histamine. M. H. Thiers, en 1942, a pu employer le 929 F. dans le traitement d'états allergiques, et il a obtenu, dans 2 cas, des résultats remarquables.

III. — En 1942, B.-N. Halpern, utilisant l'histamine sous forme d'aérosols, étudie l'action antagoniste de nouvelles bases appartenant au type III, ainsi que de certains homologues supérieurs.

Il constate que le 2325 RP. et le 2339 RP. inhibent, à la concentration du dix millionième, l'action de l'histamine sur l'intestin isolé du cobaye. Ces corps protègent le cobaye contre 50 à 60 doses mortelles d'histamine.

La dose thérapeutique est, environ, 175 fois plus petite que la dose minima mortelle (2339 RP. injecté au cobaye par voie sous-cutanée).

Il est, d'autre part, devenu aisé de constater l'efficacité de ces corps chez l'homme. Si l'on détermine la plus petite

quantité d'histamine nécessaire pour provoquer la réaction cutanée caractéristique, on constate que cette quantité est devenue 200 fois plus grande 35 minutes après l'ingestion de 0 g. 40 de 2339 RP.

M. Parrot a constaté que le 2339 RP. est capable de supprimer la triade typique de la réaction de Lewis, obtenue en injectant une dilution à 5×10^{-5} de venin de vipère. Le venin, seul, provoque bien la réaction. Elle n'apparaît pas lorsqu'on fait agir, en même temps, le 2339 RP. L'antagoniste de l'histamine permet de supprimer la papule et l'érythème de la réaction de Lewis.

MM. Rousset, Racouchot et Leneman ont montré la même action du 2339 RP. vis-à-vis de la réaction provoquée par le sérum de cheval chez l'homme.

« D'autres sympathicolytiques, le 883 F. ou Prosympal, le 1262 F. ou Dacorène, agissent dans l'angine de poitrine par une action antagoniste de l'histamine et non, comme il est classique de le dire, par leur action antifibrillante. » (Ph. Decourt.)

L'action antihistaminique de ces corps est d'ailleurs beaucoup plus faible que celle du 2325 RP., et surtout du 2339 RP., mais elle est du même ordre que celle du 929 F. et du 1571 F., qui furent les premiers antagonistes de l'histamine, découverts par D. Bovet et Mlle Staub.

B. — Etude expérimentale des antihistaminiques de synthèse.

I. — Etude de l'antagonisme pharmacodynamique entre les antihistaminiques de synthèse et l'histamine.

1° *Action antagoniste des bases antihistaminiques, vis-à-vis de l'histamine, sur l'intestin isolé du cobaye.*

Guggenheim et Loeffler ont signalé la sensibilité extrême de l'intestin de cobaye à l'histamine. L'iléon du cobaye répond encore par une contraction lorsque la dilution atteint de 1/750 millions à 1/1 milliard.

On provoque la contracture durable d'un fragment d'anse intestinale par l'addition d'une forte dose d'histamine (2 à 5 × 10^{-8}), et on cherche la dose de l'antihistaminique qui, ajoutée ultérieurement, en amène un relâchement de 90 à 100 p. 100. Les antihistaminiques sont de mauvais spasmolytiques; cependant, certains de leurs effets pharmacologiques, et même thérapeutiques, se confondent avec les propriétés de ces derniers. Les deux actions sont, en effet, tout à fait indépendantes.

2° *Action des antihistaminiques synthétiques sur le bronchospasme provoqué par l'histamine.*

Les bronches du cobaye sont très sensibles à l'histamine. L'inhalation d'aérosols d'histamine provoque un bronchospasme, qui réalise un syndrome dyspnéique qui ressemble à une crise d'asthme typique. L'intervention de l'histamine, dans le déclenchement de crises d'asthme essentielles, a été mise en cause par Allexander, Kallos et Pagel, Dautrebande, Schaumann.

Administrés préventivement par voie hypodermique ou *per os*, ou encore par aérosols, avec un mélange d'histamine, les antihistaminiques ont une action asthmolytique nette mais variable :

Par la voie hypodermique, il faudra injecter :

20 mg./kg. de 1571 F. chlorhydrate de diéthylaminoéthyl-éthylaniline; la durée d'action ne dépasse guère 60 minutes;

5 mg./kg. de 2325 RP. chlorhydrate de diméthylaminoéthyl-éthylaniline; la durée d'action ne dépasse pas 2 heures.

(L'action du 2339 RP. chlorhydrate de diméthylaminoéthyl-benzylaniline est 5 fois supérieure à celle du 2325 R.P.)

Alors que l'atropine n'a qu'un effet médiocre sur l'asthme histaminique expérimental : 25 mg./kg. n'ont qu'un effet de courte durée;

— l'adrénaline a une action nette à partir de 0 mg.5/kg.;

— l'éphédrine, même à la dose de 50 mg./kg., n'a aucun effet protecteur.

Per os :

les doses de 2325 RP. et de 2339 RP. doivent être 10 fois supérieures à celles administrées par la voie hypodermique.

(Leur action commence à se manifester 40 à 50 minutes après l'ingestion.)

Par aérosols :

Administrés simultanément avec l'histamine, par aérosols, il faut une concentration de :

5 p. 100 de 1571 F.;
1 p. 100 de 2325 RP.;
2,5 p. 1.000 de 2339 RP.

Il est possible de provoquer un bronchospasme par inhalations d'autres substances bronchomotrices, l'acétylcholine; par exemple :

— le 2339 RP. et tous les antihistaminiques de synthèse sont sans action sur ce bronchospasme acétylcholinique;

— l'atropine, par contre, qui était sans action sur l'asthme histaminique, agit déjà à la dose de 0 mg.025/kg. sur ce bronchospasme acétylcholinique;

— l'adrénaline agit sensiblement, à la même dose, sur l'asthme provoqué par l'inhalation d'aérosols d'histamine et le bronchospasme acétylcholinique;

— l'éphédrine est aussi peu efficace sur l'un que sur l'autre.

Cette étude montre bien la spécificité d'action des antihistaminiques; ils inhibent seulement les effets excitants de l'histamine sur les organes atteints.

3° *Protection conférée au cobaye contre l'effet toxique de l'histamine, par l'administration préalable des antihistaminiques.*

Le cobaye est particulièrement sensible à l'histamine; la dose léthale de celle-ci, injectée par voie intrajugulaire, est constante, et oscille entre 0 mg. 5 et 0 mg.65/kg. Pour des cobayes pesant entre 250 et 500 grammes.

Avec cette dose, la mort survient dans 80 à 90 p. 100 des cas, 1 à 5 minutes après l'injection, avec des signes de choc où prédominent les symptômes d'asphyxie aiguë, dus à un bronchospasme irréversible.

L'effet protecteur des antihistaminiques est remarquable :

0 mg.1 à 0 mg.5 de 2325 RP. protège l'animal contre 1 à 2 doses léthales;

40 mg./kg. protègent le cobaye contre 40 à 50 doses léthales;

5 mg./kg. de 2339 RP. le protègent contre 40 doses léthales;

1 mg./kg. de 2786 RP. lui assure une protection contre 75 doses léthales.

Cette protection, sauf, bien entendu, aux doses limites, est parfaite, et l'animal ne manifeste aucun trouble respiratoire, ni le moindre signe de choc.

4° *Action des antihistaminiques synthétiques sur les effets vasculaires de l'histamine, chez le chien.*

Préventivement, le 2325 RP. a donné des résultats négatifs.

Il n'a pas été possible de modifier l'hypotension histaminique chez le chien chloralosé.

Le bronchospasme, par contre, a été régulièrement supprimé.

Le 2339 RP., injecté préventivement à la dose de 5 mg./kg. a donné une atténuation notable de l'action hypotensive de

l'histamine et une diminution de la vaso-dilatation périphérique.

Curativement, l'injection intraveineuse de fortes doses de 2325 RP. (10 mg./kg. produit un heureux effet, et la répétition des injections tend à faire revenir la pression à son niveau de départ.

Le 2339 RP. donne, dans les mêmes conditions, des résultats plus réguliers, plus rapides et même remarquables.

II. — Antihistaminiques synthéthiques et phénomènes d'allergie expérimentale.

1° *Anaphylaxie chez le cobaye.*

Le 2325 RP. et le 2339 RP., administrés préventivement à l'animal, agissent, d'une manière non équivoque, sur le choc anaphylactique. Injecté, à la dose de 20 à 25 mg./kg., par voie intramusculaire, 20 à 30 minutes avant l'injection déchaînante, l'antihistaminique annihile tout effet du choc anaphylactique.

2° *Anaphylaxie chez le chien.*

Dans 60 p. 100 des cas, le 2325 RP., injecté prophylactiquement au chien, quelques minutes avant le déclenchement du choc, parvient à supprimer les phénomènes de ce choc anaphylactique.

La pression artérielle, souvent au-dessus de la normale, par suite de l'administration de l'antihistaminique, ne baisse pas ou revient simplement à son niveau normal.

L'hémoconcentration, constante chez les animaux témoins, ne se produit pas. Les accidents généraux, tels que vomissements, algidité, torpeur, etc., manquent également.

Dans 40 p. 100 des cas, la chute de la pression artérielle se produit, mais elle est moins brutale et moins prolongée que chez les animaux non traités. Les symptômes généraux restent, d'ailleurs, très atténués : il s'agit probablement de sujets

très sensibles pour lesquels la dose de 2325 RP. a été insuffisante. Jamais un animal, injecté préventivement, n'a succombé, au cours du choc anaphylactique.

La protection est aussi complète et remarquable par l'injection préventive intraveineuse de 2339 RP. La pression n'a pas varié, on n'observe pas la moindre hémoconcentration, et les animaux ne présentent aucun symptôme de choc.

Le traitement curatif n'a pas été étudié d'une manière systématique, mais on a constaté qu'il faut procéder à des injections répétées et lentes de faibles doses. Dans un certain nombre de cas, on a observé un relèvement progressif et régulier de la pression artérielle, en même temps que l'état général s'améliorait. Le nombre trop restreint d'essais de traitement préventif ne permet pas d'en tirer une conclusion trop hâtive.

3° *Choc peptonique chez le chien.*

Le choc peptonique rappelle par sa symptomatologie le choc anaphylactique. Rien ne prouve que le mécanisme intime des deux phénomènes ne soit identique. Cependant, Holmes, Ojers et Dragstedt ont signalé récemment qu'au cours du choc peptonique chez le chien, il y a une libération d'histamine par le foie et que le taux de cette histamine libérée est proportionnelle à la gravité du choc, comme au cours du choc anaphylactique.

Le traitement préventif, pratiqué avec le 2325 RP., agit nettement sur les phénomènes généraux du choc peptonique, sans pouvoir empêcher l'hypotension.

C. — Propriétés pharmacodynamiques des antihistaminiques.

Les propriétés essentielles des corps de cette série étant les mêmes, nous nous limiterons uniquement à l'étude du 2325 RP., 2339 RP. et du 2786 RP.

Ces produits sont relativement peu toxiques. La dose léthale, par voie hypodermique, chez le rat, est de 50 mg./100 g.

pour le 2325 RP., de 17 mg.5/100 g. pour le 2339 RP., et de 15 mg./100 g. pour le 2786 RP.

La toxicité plus faible du 2786 RP. est due au fait que ce sel rend la molécule beaucoup plus lourde, sans modifier la toxicité de la base proprement dite.

Les symptômes d'intoxication se traduisent par des signes d'excitation psycho-motrices, secousses convulsives, polypnée, raideur des membres, ataxie locomotrice, opisthotonos, convulsions; avec des doses très élevées, on observe des crises de tétanisation pouvant entraîner la mort par asphyxie.

Sous l'effet d'une forte dose, on observe, chez le chien, une accélération de la respiration, qui devient, en même temps, plus profonde.

Chez le chien éveillé, l'injection intraveineuse de 10 mg./kg. de 2325 RP. produit une élévation régulière de la pression artérielle de 2 à 6 cm. de Hg. Cet effet persiste 5 à 20 minutes. Cette hypertension est due à l'effet excito-psychique de cette substance.

Chez le chien chloralosé, le 2325 RP. ne produit pas de modifications tensionnelles importantes; avec des doses élevées, on observe une chute légère et passagère de la tension artérielle.

Le 2339 RP. se comporte d'une manière analogue, mais les modifications sont plus faibles.

Les antihistaminiques produisant une vaso-constriction, au niveau de divers organes splanchniques, très importante pour le rein, moindre pour la rate et l'intestin. Cette vaso-constriction des organes splanchniques va de pair avec une forte vaso-dilatation périphérique.

Ces corps inhibent les contractions de l'intestin et en relâchent le tonus.

On n'a pas observé de modifications de l'excitabilité du système nerveux ortho et parasympathique cardiaque, ni celles des réactions vaso-motrices, sous l'influence des injections du 2325 RP. et du 2339 RP.

Les effets de l'adrénaline et de l'acétylcholine ne sont pas modifiés.

Ces corps sont doués d'une activité anesthésique locale importante. On n'a pas observé de modifications notables de la glycémie.

Ils augmentent la sécrétion salivaire. Par contre, la sécrétion rénale est inhibée temporairement. Cette inhibition est en rapport avec la vaso-constriction rénale que ces corps produisent.

D. — **Mode d'action des antihistaminiques de synthèse.**

Les antihistaminiques de synthèse ne modifient pas également toutes les actions de l'histamine.

Le laboratoire nous a démontré que, lorsque l'histamine n'était pas en cause, on ne pouvait attendre aucun résultat de ses antagonistes. Par contre, lorsque l'histamine intervient, on est en droit d'obtenir une action des plus nettes.

Malheureusement, les équations chimiques ne se transposent pas intégralement sur le terrain clinique. Les problèmes pathologiques sont plus compliqués et les effets moins évidents.

Nous ne sommes pas toujours bien renseignés sur l'intervention de l'histamine dans des cas cliniques précis, et l'on enregistre des échecs, alors que celle-ci est bien en cause. Il en résulte que nous obtiendrons des résultats sensationnels à côté d'insuccès plus ou moins complets.

La mécanique humaine ne répond pas toujours par les mêmes actions ou réactions à des incidences identiques.

Nous verrons se modifier, chez un même individu, l'efficacité et l'intensité de la thérapeutique, sans raison apparente.

Chez certains malades, une dose faible suffira, alors que chez un autre des doses très fortes seront nécessaires.

Les antihistaminiques circulent rapidement dans l'organisme humain, leur effet est décelable 15 à 30 minutes après l'ingestion, et persiste, en général, de 2 à 4 heures. Il nous a semblé que, par la voie intramusculaire, cette manifestation

apparaissait en 15 minutes. Dans certains cas, l'action est retardée et ne se fait sentir qu'au bout de 2 à 3 jours; mais, après ce délai, on peut conclure à un échec.

Lorsque les antihistaminiques de synthèse agissent nettement, on remarque qu'ils neutralisent, plus difficilement, les propriétés inhibitrices de l'histamine que ses propriétés excitantes. Ces corps n'empêchent pas la libération de l'histamine, ils ne la détruisent pas non plus dans le milieu intérieur; ils n'activent pas l'histaminase. Les antagonistes de l'histamine modifient la réaction cellulaire à l'histamine; et cette réaction est plus ou moins intense selon les tissus; quant à sa nature, elle est encore inconnue.

Cette médication est symptomatique, elle nous permet d'agir vite, et en cela elle est précieuse.

IV

POSOLOGIE

La posologie des antihistaminiques de synthèse doit être très nuancée.

D'une manière générale, nous faisons absorber 0 g. 60 le premier jour, à raison de 0 g. 20 à la fin de chacun des trois principaux repas. Dans certains cas, nous conseillons de prendre la dose en 6 fois, soit 1 comprimé de 0 g. 10 toutes les 3 heures, avec un peu de sucre ou quelques tartines de pain. De cette manière, on réalise une imprégnation plus régulière de l'organisme.

Si la dose prescrite est bien tolérée et donne un résultat satisfaisant, on la poursuivra pendant plusieurs jours, puis on cherchera, par tâtonnements, la dose minima active.

Si l'action du produit s'avère insuffisante, on augmentera progressivement la posologie jusqu'à 1 g., 1 g. 50 et plus, par fractions de 0 g. 20, chaque jour.

Par contre, lorsque le médicament occasionne des troubles le premier jour, on pourra tenter un nouvel essai en prescrivant une posologie progressive. On donnera 0 g. 20 (0 g. 10 × 2), 0 g. 40 (0 g. 10 × 4), puis 0 g. 60 (0 g. 10 × 6)...

Nous accoutumerons ainsi l'organisme à la médication tout en favorisant sa tolérance. Ce procédé permet de fixer, d'emblée, la dose minima active, qui pourra être maintenue aussi longtemps que l'affection le nécessitera.

L'enfant tolère le 2339 RP. d'une façon presque parfaite.

Notre camarade L.-G. Ferrand a montré, dans sa thèse de médecine (Bordeaux, 1943) portant sur une vingtaine d'observations du service de M. le Professeur Fontan, à l'Hôpital

des Enfants de Bordeaux, que le médicament donnait les meilleurs résultats sur la réaction sérique chez l'enfant, et que ce dernier le supportait parfaitement.

On conseille l'administration de doses allant de 0 g. 10 à 0 g. 30 avant 5 ans, et de 0 g. 30 à 0 g. 60 au-delà. Cette administration se fait par 1/2 ou 1/4 de dragée, écrasée avec un peu de miel ou de confiture en raison de son goût amer.

Le traitement peut être poursuivi très longtemps sans inconvénient grave. MM. Ph. Decourt, à Paris, et J. Pellerat, à Lyon, ont traité certains malades, pendant plusieurs mois, sans observer la moindre manifestation toxique.

En cas de troubles gastriques ou quand l'action doit être rapide, nous avons retiré le meilleur bénéfice de la voie intramusculaire.

La voie sous-cutanée est à rejeter; de même, la voie intraveineuse, qui a été expérimentée par J. Decourt et A. Brault. La perfusion veineuse lente a été étudiée, ainsi que la voie rectale, en suppositoires à 0 g. 20, ou en lavements à 5 p. 100, sous le volume de 100 à 200 grammes.

L'administration, sous forme d'aérosols, pourrait être envisagée dans le traitement de l'asthme.

Nous avons également utilisé les pulvérisations nasales et buccales avec la solution contenue dans les ampoules.

Nous avons employé le 2339 RP. (Antergan) et le 2786 RP. (Néo-Antergan), celui-ci encore hors commerce.

Le produit est présenté par le Laboratoire Spécia, en dragées de 0 g. 10 et 0 g. 05 (pour enfant), et en ampoules de 2 cm^3 à 2,5 p. 100 (hors commerce).

V

LES INDICATIONS THERAPEUTIQUES DES ANTIHISTAMINIQUES DE SYNTHESE

A. — Indications majeures.

I. — *La maladie sérique.*

Résultats atteignant près de 100 p. 100 de succès.

II. — *L'asthme et ses équivalents.*

Résultats inconstants :

1/3 de succès;
1/3 d'améliorations;
1/3 d'échecs.

III. — *Les affections dermatologiques.*

Groupe de l'urticaire :

Urticaire alimentaire : résultats excellents.
Autres variétés d'urticaires : résultats plus inconstants.
Œdème de Quincke : résultats excellents.
Prurigo infantile ou strophulus : bons résultats.

Groupe des prurits :

Prurits essentiels : résultats souvent favorables.
Dermatoses prurigineuses :
Dermites artificielles : bons résultats.
Dermites microbiennes ou médicamenteuses : résultats partiels.
Dermatoses nettement caractérisées (maladie de Dühring-Brocq) : résultats excellents.

Prurits parasitaires : gale. Le prurit est souvent diminué en attendant le traitement spécifique.

Prurits post-parasitaires : résultats souvent favorables.

Prurits des ictériques et prurits de la maladie de Hodgkin : quelques cas favorables.

Zona : action souvent favorable.

B. — Indications mineures.

Ulcère gastro-duodénal : résultats inconstants.

Congestion post-prandiale du visage : bons résultats.

Crises biliaires : résultats variables.

Coryza banal : résultats assez favorables.

Expectoration : résultats variables.

Accidents de la chrysothérapie : résultats inconstants.

A. — *INDICATIONS MAJEURES*

I. — La maladie sérique.

L'action des antihistaminiques de synthèse est généralement évidente et démonstrative sur les accidents de la maladie sérique. Elle est en accord avec les phénomènes expérimentaux rapportés par MM. Rousset, Racouchot et Leneman; ils ont observé que le 2339 RP. supprime la réaction provoquée par l'inoculation intradermique du sérum de cheval.

Il existe une hiérarchie dans la sensibilité des divers symptômes. Le prurit est le plus rapidement influencé, puis l'éruption. Celle-ci pâlit, s'atténue et n'est plus marquée que par un liséré érythémateux, qui disparaît en 2 ou 3 jours. Parfois, une seule prise fait « rentrer » l'éruption, c'est ce que nous avons observé chez deux malades après injection intramusculaire du produit.

L'œdème, les signes généraux et les arthralgies cèdent ensuite.

MM. J. Célice, M. Perrault et P. Durel citent 23 cas traités à l'Hôpital Claude-Bernard par le 2325 RP. et le 2339 RP. Ils donnent leur préférence au second. Parmi ces malades, 3 ont présenté une intolérance gastrique, à des doses journalières de 0 g. 40. Le traitement a dû être interrompu, de ce fait, avant d'avoir agi. Dans 4 cas, des doses faibles de 0 g. 20 à 0 g. 40 ont été administrées et n'ont donné que des résultats médiocres. Chez 16 autres malades, la médication a fait merveille. Les 3 observations suivantes sont parmi les plus typiques relevées chez ces derniers.

Observation I.

Mme P... (Adrienne), 31 ans, arrive le 3 février 1942, à l'Hôpital Claude-Bernard, pour angine diphtérique ayant débuté le 29 janvier 1942. Elle reçoit 50.000 unités de sérum désalbuminé.

Le 11 février, on constate une éruption sérique, urticarienne et prurigineuse généralisée. Il n'y a pas eu de fièvre. Elle reçoit, le 11 février, 0 g. 40 de 2325 RP. La malade précise que l'action du médicament se fait sentir 10 à 15 minutes après l'ingestion : le prurit et l'éruption s'évanouissent. L'action dure environ 2 heures. Le lendemain, cette malade reçoit 0 g. 60 de 2325 RP. L'éruption fait des apparitions intermittentes, elle est plus pâle. Le traitement est continué à la même dose. Dès le troisième jour, il n'y a plus aucune éruption.

Observation II.

Mme J... (Jeanne), 44 ans, entre à l'Hôpital Claude-Bernard pour angine diphtérique. On apprend qu'elle avait déjà reçu, en 1927, à l'occasion d'une angine, une injection de sérum. On lui en administre, le 4 avril, 50.000 unités en 3 fois, et 30.000 unités le lendemain.

Le 10 avril au matin, débute une éruption urticarienne qui se généralise vite, avec œdème modéré de la face, prurit intense, fatigue générale, vomissements, fièvre à 39°. A 15 h. 15, la malade reçoit, en une fois, 0 g. 20 de 2339 RP.; 45 minutes après, l'éruption est beaucoup moins violente, la malade se sent mieux. On lui redonne 0 g. 20 à 17 h. 40. Il n'y a plus alors aucun prurit. Les éléments, qui restent sur l'abdomen et le thorax, sont plus pâles, la face paraît moins œdématiée, la température est à 37°9. La malade absorbe encore 0 g. 20. Le soir, les urines sont « brou de noix » à l'émission. Le lendemain matin, 14 heures après la dernière prise du médicament, quelques éléments érythémateux et papuleux existent encore sur le thorax et les bras. La température est à 38°6. Au cours de la journée, la malade ingère 0 g. 40

Le surlendemain, son aspect paraît normal. Le 14 avril, des arthralgies sériques se manifestent dans l'aine, le genou et la cheville gauches. Ces douleurs sont traitées, pendant les 4 jours suivants, à raison de 0 g. 80 de 2339 RP., en 8 prises. L'action du médicament sur l'algie est réelle, mais moins nette que sur l'éruption, et il faut y associer le salicylate de soude.

Le 24 avril, il n'y a plus aucun malaise articulaire et la malade peut être considérée comme guérie.

Observation III.

Mme L..., 43 ans, entre à l'Hôpital Claude-Bernard, le 21 mai, pour une maladie sérique rattachable à l'administration quotidienne, du 14 au 18 mai (par un médecin de ville), de 10.000 unités de sérum non désalbuminé.

Elle présente une éruption urticarienne, non généralisée, avec prurit intense, œdème de la face et des membres, fatigue générale, température à 38°5.

Dès son entrée, à 19 heures, cette femme reçoit 0 g. 10 de 2339 R.P., l'effet est peu sensible. A 20 h. 30, on lui redonne 0 g. 20. A 21 h. 30, la transformation de la malade est frappante : le prurit a cessé, l'œdème est moins important, l'éruption beaucoup moins marquée. On donne encore 0 g. 10 à 22 heures.

Le 22 mai, la malade ingère 0 g. 40 de 2339 RP.; la température est à 37°4, l'œdème ne persiste plus qu'aux paupières et à la partie inférieure des joues. L'éruption s'est affaissée, elle est seulement marquée par un liséré érythémato-purpurique qui borde ce qui était la veille des papules ortiées. On donne en tout 0 g. 80 le 22 mai, et 0 g. 40 le 23. L'évolution se fait très favorablement, la disparition des troubles cliniques étant complète le 24 mai.

En résumé, chez ces 3 malades, traitées par voie buccale au moyen des antagonistes de l'histamine, 2325 RP. et 2339 RP., le prurit a été calmé en un laps de temps variant de 15 minutes à 2 heures; l'éruption, de 3 à 24 heures, les arthralgies, même traitées à des doses plus fortes, ont été

peu influencées, et il a fallu adjoindre aux antihistaminiques le salicylate de soude.

Dans l'ensemble, l'évolution de la maladie s'est faite en moins de 3 jours.

MM. Sédaillan, J. Pellerat et A. Bertoye ont également soigné 18 cas de maladies sériques par les antihistaminiques de synthèse. Ils ont administré le médicament, en suspension dans un sirop simple, avec une cuillerée à café de bicarbonate de soude par comprimé, à raison de 20 grammes de sirop pour 10 centigrammes de médicament. Ils le préconisent par cuillerées à café, toutes les demi-heures, jusqu'à sédation du prurit, sans dépasser cependant la dose maximum journalière. De cette façon, l'intolérance gastrique sous forme de brûlure est évitée.

Dans un cas, les brûlures ardentes ayant interdit la voie gastrique, ils ont administré un lavement avec 0 g. 60 du produit dans 150 cm^3 de sérum sucré. Cette médication a entraîné les accidents suivants : épreintes suivies du rejet de ce lavement avec quelques filets de sang, puis état de choc apparaissant avec lipothymie. Le tout disparut après injection sous-cutanée de 1/4 de milligramme d'adrénaline et un lavement de 2 grammes de chloral. Une heure après, les phénomènes sériques n'existaient plus.

Cette observation montre que le médicament est également absorbable, par voie rectale, mais contre-indique formellement l'emploi de fortes doses en lavement.

Les auteurs signalent que, dans un vingtième des cas environ, ils n'ont obtenu aucune action apparente.

Par contre, ils notent que le prurit cède souvent en un 1/4 ou une 1/2 heure, après la première crise. S'il reparaît, une nouvelle absorption le calme.

L'éruption leur paraît moins sensible au produit, mais ils remarquent son efficacité sur les arthralgies et les œdèmes.

Ils insistent sur le fait que l'action du 2339 RP. sur l'urticaire sérique est plus régulièrement constante que sur les

autres formes d'urticaires étudiées dans le service de M. le Professeur Gaté.

MM. Minet, Warembourg, Linquette et Machon communiquent une série d'observations, parmi lesquelles on relève 6 insuccès du 2339 RP., 19 autres malades ont reçu 0 g. 60 à 1 g. 20 du produit *per os* et par jour, en pleine réaction sérique.

Le prurit et l'œdème furent très nettement atténués dans la majorité des cas, mais les cliniciens n'ont noté aucune action sur l'érythème, la fièvre, les manifestations ganglionnaires ou articulaires.

Chez 12 sujets, l'injection du médicament, par voie sous-cutanée, a produit les mêmes effets.

MM. Roques, de Brux et Bollinelli font part également des étonnants succès obtenus par le 2339 RP. dans la maladie sérique.

Observation (communiquée par le Dr Léger, Service du Professeur agrégé Broustet, Hôpital Saint-André).

Le 28 août 1945, M. L... (Pierre), 31 ans, est victime d'un accident du travail à une main. Il reçoit une injection de sérum antitétanique; 3 jours après, il présente des douleurs musculaires et articulaires aux membres inférieurs, accompagnées d'une éruption urticarienne, papuleuse, généralisée.

Il s'agit d'une réaction sérique qui s'est manifestée précocement.

Tous ces phénomènes rentrent d'ailleurs dans l'ordre en 3 jours.

Le 13 septembre, surviennent de vives douleurs épigastriques et, le 14, l'éruption urticarienne prurigineuse reparaît.

La morphine ne calme ni ces douleurs, ni le prurit.

Le malade entre dans le service le 15 septembre.

Il est atteint d'une dyspnée asthmatiforme, avec contracture douloureuse épigastrique, température à 38°5.

La face et les membres sont recouverts d'une éruption vésiculo-papuleuse. Le foie est un peu augmenté de volume.

On pratique, le jour même, une injection intramusculaire de 2 ampoules de 2339 RP. à 0 g. 05. La même thérapeutique est renouvelée le lendemain, avec adjonction de spasmalgine.

Le 17 septembre, le malade est guéri, sa température est à 37°, et il quitte l'hôpital.

En conclusion, il s'agit d'un homme qui a présenté une fausse réaction sérique 3 jours après l'injection de sérum. Cette réaction a rétrocédé spontanément en 3 jours; 15 jours après l'accident, il fait une maladie sérique typique, guérie en 2 jours par les injections intramusculaires de 2339 RP.

Nous avons utilisé le 2339 RP. et le 2786 RP., qui nous ont donné des résultats remarquables, contre les accidents sériques. Nous rapportons 2 observations, qui nous semblent particulièrement démonstratives :

Observation I.

Mme R..., 43 ans, nous fait appeler le 12 septembre 1943, et nous diagnostiquons une angine diphtérique. L'examen de laboratoire confirme cette assertion. Nous relevons, dans les antécédents de cette dame, deux atteintes semblables, l'une en 1918 et l'autre en 1925. Nous lui injectons, en Besredka, 30.000 unités de sérum désalbuminé. Le 18 septembre au soir, la malade souffre brusquement d'une éruption urticarienne sur tout le corps, avec œdème de la face, prurit intense, fatigue générale, nausées, vomissements, état lipothymique. Un médecin, de passage dans la maison, lui ordonne la potion à l'acide lactique et au sirop de framboise de Camescasse. Cette médication ne fait qu'augmenter les troubles gastriques et cardiaques, la patiente ayant deux syncopes au cours de la nuit. Aussitôt prévenu, le lendemain matin, nous faisons une piqûre intramusculaire d'une ampoule de 2 cm³ d'Antergan (soit 5 cg. de 2339 RP.).

Un quart d'heure après, le prurit a tout à fait disparu et l'urticaire s'efface rapidement. La malade se trouve soulagée malgré la persistance de l'œdème du visage. Dans le courant de la jour-

née et de la nuit, les éléments urticariens reparaissent, mais atténués. Une deuxième injection, pratiquée le lendemain, amène la disparition complète de tous ces phénomènes. Quelques arthralgies, apparues tardivement, persistent encore 2 jours.

Notre malade, dont les malaises s'étaient accrus à la suite de la prise de la potion de Camescasse, a été la première à reconnaître l'efficacité et la simplicité de la thérapeutique antihistaminique.

Observation II.

Mme O..., 39 ans, est atteinte d'une angine suspecte de diphtérie.

Le 17 octobre 1945, nous lui faisons, en Besredka, 30.000 unités de sérum désalbuminé, car elle a déjà eu, en 1930, une angine diphtérique.

Le 22 octobre, la malade présente une éruption urticarienne prurigineuse à la face, aux membres et à l'abdomen. La température est à 38°6. Des arthralgies siègent à la hanche et au genou droits. De plus, cette dame se trouve dans un état de surexcitation anormale. Nous lui faisons aussitôt une injection intramusculaire d'une ampoule de 2 cm^3 de Néo-Antergan (soit 5 cg. de 2786 RP.). La réaction est presque immédiate. Avant que nous ne quittions la patiente, son inquiétude est apaisée, car le prurit a totalement disparu et les placards urticariens sont déjà très estompés. Dans le courant de la journée, les douleurs et la température cèdent aussi facilement. Le surlendemain, tout est rentré dans l'ordre.

Cette observation met en évidence la rapidité de l'action des antihistaminiques de synthèse, notamment du 2786 RP. employé par voie intramusculaire.

De ces quelques constatations, nous pouvons conclure à l'efficacité presque constante des antihistaminiques de synthèse dans les manifestations de la maladie sérique. Cependant, on n'a pas noté d'augmentation de l'histaminémie au cours de cette affection, ce qui nous amène à penser qu'il y a eu libération d'histamine au niveau de la peau.

La voie buccale, seule utilisée jusqu'ici, donne certes de bons résultats, mais nous lui préférons les injections intramusculaires, dont les effets sont plus rapides et l'administration mieux supportée.

En général, une seule piqûre suffit à atténuer les symptômes de cette maladie.

Le Néo-Antergan (2786 RP.) semble plus efficace que l'Antergan (2339 RP.). Son action sur le prurit, l'urticaire et les arthralgies nous a paru plus énergique.

Les médications utilisées jusqu'à ce jour, y compris l'injection d'adrénaline, dont l'influence est heureuse, mais éphémère, ne sont pas comparables aux antihistaminiques de synthèse.

II. — L'asthme.

L'asthme, expérimentalement comme cliniquement, ne relève pas toujours d'un mécanisme histaminique. Certains bronchospasmes sont dus à l'action des esters de la choline. Ils cèdent mal, ou pas du tout, aux antihistaminiques de synthèse, et très bien à l'atropine.

En clinique, il en est de même. On pense que le rôle du bronchospasme est secondaire, et l'on attribue à l'exsudation bronchique, qui réalise un véritable encombrement, un rôle de premier plan. La chimiothérapie antihistaminique n'est pas une médication de l'asthme en soi, mais un médicament susceptible de s'opposer à l'action de l'histamine, quand elle est en cause. Dans cette affection, les résultats sont très variables, tantôt spectaculaires (qu'il s'agisse d'une crise banale ou d'un état de mal), tantôt insuffisants, médiocres ou même nuls.

Certaines formes cliniques sont sensibles, d'autres résistantes; les asthmes purs ont été mieux influencés que les asthmes intriqués.

Dans l'asthme et le rhume des foins, les effets peuvent varier chez un même malade, et d'une crise à l'autre.

MM. J. Célice, M. Perrault et P. Durel rapportent 9 cas d'asthme qui ont été sensiblement améliorés par 0 g. 40 à 0 g. 60 par jour de 2339 RP. Les crises sont atténuées, s'espacent ou ne se reproduisent plus. L'adrénaline n'est plus nécessaire. Certains malades, en état de mal, ont eu la vie transformée, et ont pu reprendre une activité normale. Dans un cas, la disparition des rhoncus et des sibilances s'est effectuée en 20 minutes, après ingestion de 0 g. 20 du produit.

Il y a cependant des échecs, dus généralement au fait que les asthmatiques, malades fragiles, tolèrent mal le médicament; parfois aussi, malgré des doses moyennes, l'amélio-

ration n'est pas nette : c'est surtout le cas des asthmes humides.

Voici 3 observations, prises parmi les cas traités par les cliniciens précités :

Observation I.

G..., 70 ans, a depuis des années, et presque chaque nuit, une crise dyspnéique paroxystique. On lui fait absorber 0 g. 60 pendant 3 jours, puis 0 g. 40 pendant 2 jours, de 2339 RP.

Dès le deuxième jour, les crises disparaissent pour revenir après le cinquième jour du repos thérapeutique. Le malade reprend 0 g. 40 par jour, pendant 5 jours. Une nouvelle amélioration s'ensuit, mais la dyspnée reparaît alors 7 jours après l'arrêt du traitement. Ce dernier est recommencé pendant 5 jours, à la même dose, les crises cessent à nouveau et, cette fois, pendant 13 jours. La médication est continuée, par intermittence.

Observation II.

Mme P..., 50 ans (malade traitée par le Docteur A. Gauthier), présente, depuis 1939, des crises d'asthme, avec insuffisance hépatique; hyperfolliculinie, éosinophilie à 7 p. 100 en 1940. L'hormone mâle, les traitements classiques, ont amélioré cette malade, mais il reste un fond de dyspnée permanente, avec sibilances. En mai 1942, le 2339 RP. est commencé à la dose de 0 g. 30 par jour pendant 3 semaines, ce qui amène une disparition totale de cette dyspnée et des râles. La transformation de l'état clinique est manifeste. Pendant le repos thérapeutique, progressivement, les symptômes de la maladie reparaissent, et une nouvelle « série » de l'antihistaminique doit être faite pour neutraliser l'affection.

Observation III.

Mme H..., âgée de 50 ans, est atteinte, depuis fort longtemps, d'un asthme qui s'aggrave malgré les traitements effectués. Elle

est en état de mal depuis 1935. Seule l'histaminothérapie a donné une amélioration temporaire.

La malade a fait 3 saisons à St-Honoré. Elle doit avoir recours, dans la journée, à des pulvérisations d'adrénaline. Le 2339 RP. est commencé le 14 mars 1942. L'amélioration est, tout de suite, sensible, les nuits sont meilleures, les pulvérisations d'adrénaline sont moins fréquemment nécessaires dans la journée, les crises n'existent plus que sous forme de petites intermittences asthmatiformes, très légères, qui, d'ailleurs, disparaissent complètement après quelques semaines de traitement.

Au début, le médicament a été donné à raison de 0 g. 40 par jour, puis seulement 1 jour sur 2, enfin les repos furent de 3 à 4 jours. La dose nécessaire de 2339 RP. s'est équilibrée, en juin, entre 0 g. 20 et 0 g. 40 par jour, pour éviter le retour des crises, qui ont totalement disparu.

MM. F. Sciclounoff et R. Junet ont traité 4 cas d'asthme : 2 bénéficièrent passagèrement de l'Antergan, les 2 autres ne subirent aucune amélioration.

Nous pensons que la thérapeutique instituée fut trop faible pour aboutir à un résultat tangible.

M. Ph. Decourt déclare qu'il est impossible de prévoir quelle sera la posologie minimum active. Elle varie d'un sujet à l'autre, mais également chez un même malade. Aussi l'auteur emploie-t-il des doses variant, en moyenne, de 0 g. 60 à 1 g. 50, et parfois même 2 grammes par 24 heures.

Il signale que l'action préventive est nettement supérieure à l'action curative. Les asthmes dits « symptomatiques » réagissent à la thérapeutique comme les asthmes essentiels. L'effet curatif lui semble en rapport avec l'intensité de la crise.

Il arrive souvent que l'évolution de l'accès soit seulement retardé; la dyspnée s'atténue, ou même cesse complètement, puis reprend après quelques heures, lorsque le bienfait du médicament a cessé. Aussi l'auteur recommande-t-il la prise répétée du produit au cours de la journée, et, de ce fait, la dose absorbée est assez élevée.

Dans l'observation de Mme S..., âgée de 28 ans, le début de l'asthme remonte à la prime jeunesse. Cet asthme apparaît comme l'un des éléments d'un syndrome qui, à diverses époques, a compris des crises d'entérite, d'urticaire, d'œdème de Quincke, d'hépatite. Sous l'effet du traitement, l'asthme, symptôme majeur, prend momentanément les aspects mineurs de la maladie. Les résultats obtenus avec le 2325 RP. sont remarquables, mais insuffisants, nécessitant, à plusieurs reprises, des injections supplémentaires de Freinix, de sérum de Heckel ou de calcium. Ceux obtenus avec le 2339 RP. sont nettement supérieurs, et à des doses plus faibles.

Nous empruntons à M. P. Cuilleret l'observation suivante :

Un enfant de 9 ans, asthmatique depuis l'âge de 3 ans, est atteint de poussées d'urticaire et de crises d'acétonémie. Des cures hydrominérales n'ont eu, sur les crises d'asthme, que des effets temporaires. Un traitement par le 2325 RP. est institué à raison de 0 g. 40 par jour. La dyspnée vespérale disparaît, mais se déclenche à nouveau, avec brutalité, après un repos thérapeutique de 5 jours. Une dose de 0 g. 60 par jour, continuée 10 jours, supprime complètement l'oppression.

MM. R. Amsler et J. Cady ont obtenu de bons résultats dans l'asthme infantile et dans les phénomènes œdémateux pulmonaires chez les tuberculeux.

Observation I.

Enfant de 14 ans présentant, depuis l'âge de 5 ans 1/2, des crises d'asthme infantile, avec accidents pulmonaires congestifs fréquents. Traité, dès le début d'une crise, par le 2339 RP. à raison de 4 comprimés par jour pendant 8 jours consécutifs, on observe une disparition de l'asthme en 24 heures. L'état général, précaire jusque-là, s'améliore rapidement. Le résultat se maintient excellent depuis 3 mois.

Observation II.

Adulte de 39 ans, atteint, depuis mai 1942, d'une lésion droite excavée, avec bacilles de Koch. Le pneumothorax institué est suivi d'un décollement correct et efficace, avec disparition des bacilles de Koch; 40 jours plus tard (juillet 1942) se déclenche la première crise d'asthme. Les crises se rapprochent, pouvant durer parfois plusieurs jours (4 jours et 4 nuits consécutifs). On commence, le 20 novembre, le traitement par le 2339 RP. L'asthme disparaît totalement le deuxième jour, pour ne plus reparaître. Par suite de troubles digestifs, la médication est interrompue par le malade au troisième jour. Cet asthme, d'origine tuberculeuse vraisemblable, avait été réfractaire à toutes les thérapeutiques usuelles. Ce résultat remarquable a été obtenu avec une dose minime du produit.

Ces cliniciens ont réalisé d'intéressants effets dans les sueurs profuses des tuberculeux, rebelles jusqu'ici à toute influence médicale : sauge, agaric, acétylcholine... Chez plusieurs malades, ils ont pu supprimer ces transpirations au moyen de doses modérées de 2339 RP. (3 ou 4 comprimés pris dans la soirée et la nuit). Les auteurs émettent l'hypothèse qu'en pathologie pulmonaire, les processus congestifs brusques et diffus, les phénomènes œdémateux, sont peut-être déclenchés par l'histamine, et qu'il est logique de leur opposer les antihistaminiques de synthèse.

MM. Decourt et Brault ont traité 4 cas d'asthme par les antagonistes de l'histamine en injections intraveineuses. Ils ont utilisé une solution de 2339 RP. à 2,5 p. 100 en ampoules de 2 cm^3. L'injection, faite lentement, en 1 minute environ, a été bien supportée, mais d'autres expérimentateurs ont signalé des accidents. Par ailleurs, 1 seul cas bénéficia nettement de l'administration intraveineuse. Dans les 3 autres cas, l'effet ne fut que passager, n'excédant pas 1/2 heure à 1 heure. Cette voie a dû être complétée par l'administration buccale, qui, seule, permet une imprégnation

durable de l'organisme. Elle peut être utilisée pour obtenir l'atténuation rapide d'une crise d'asthme très pénible.

M. le Docteur Léger nous a communiqué l'observation suivante d'une malade du service de M. le Professeur Broustet (Hôpital St-André) :

Mme C... (Marguerite), 45 ans. La première crise d'asthme s'est manifestée, en 1937, à Béziers, à l'occasion d'un refroidissement. L'accès, très sérieux, dure 1 mois 1/2. A la suite d'attouchement du sympathique et d'une cure à Luchon, tout rentre dans l'ordre. En 1938, une seule crise au cours d'un voyage à Nice. Depuis cette époque, cette personne jouit d'une excellente santé.

En fin décembre 1944, la malade s'enrhume et se sent fatiguée. Brusquement, dans la nuit du 2 au 3 janvier 1945, crise de dyspnée expiratoire, très pénible. Depuis ce moment, l'asthme ne cesse guère. La malade tousse beaucoup, expectore quelques crachats muqueux, perlés, ce qui la soulage un peu durant quelques instants. Pendant les paroxysmes, la patiente éprouve une sensation pénible de déchirement derrière le sternum et dans l'hypocondre droit.

Toutes les médications préconisées échouent. Le sérum de Heckel n'est pas toléré. L'Antergan est essayé entre le 5 et le 10 janvier : 0 g. 40 × 3; il ne calme nullement l'asthme; cette personne a, au contraire, l'impression qu'il a accru l'intensité de la dyspnée; en outre, il est très mal supporté.

Entre le 20 et le 30 janvier, légère amélioration.

A partir du début de février, forte reprise de l'asthme. L'oppression est presque constante, le sommeil impossible. Aucun antécédent notable.

La malade est admise dans le service le 10 février. Elle est, à ce moment, en pleine crise, suffoquant littéralement. Les mouvements respiratoires sont de très faible amplitude; on entend quelques râles disséminés, mais ils ont peine à se reproduire, tant le thorax paraît bloqué.

A 17 h. 30, une séance d'*aérosols à l'Aleudrine* est pratiquée : la malade est immédiatement très soulagée; mais 1 heure après, l'oppression et la dyspnée sont aussi intenses qu'auparavant, sinon plus. Angoisse. Pouls à 120.

A 19 h. 15, on pratique une *injection de* 2786 *RP.* à 0 g. 05. La malade s'assoupit, dort et passe une bonne nuit.

Le 11, elle est véritablement transformée et a peine à le croire. Plus d'oppression, plus de douleurs rétrosternales et sous-hépatiques. Respiration assez libre. A l'auscultation, quelques râles de bronchite, mais le déplissement alvéolaire se fait normalement. Plus de toux, ni d'expectoration.

En présence de ce résultat extraordinaire, on décide de poursuivre les injections de 2786 RP.

Depuis le 10 février :

0 g. 05 × 5 j. - 0 × 1 j. - 0 g. 05 × 5 j.

L'amélioration se maintient durant cette période, avec, peut-être, une légère reprise le jour où il n'a pas été pratiqué d'injection. La malade remarque l'action soporifique nette de ce produit.

Pour renforcer la guérison, on continue, du 12 au 21, les séances d'aérosols à l'Aleudrine qui procurent un réel bien-être.

La malade quitte le service, le 22 février, en très bon état de santé.

En conclusion, l'état de mal asthmatique, qui durait depuis plus d'un mois, et qui s'était montré rebelle à toute thérapeutique, a cessé brusquement à la suite d'une injection de 2786 RP. L'amélioration a été maintenue par une série de 10 injections. Il convient de souligner le changement extraordinaire obtenu à la suite de la première injection de 2786 RP. dans l'espace d'une nuit, alors que la malade ne supportait pas l'Antergan *per os*.

Observation (communiquée par le Docteur Léger, Service du Professeur agrégé Broustet.)

D... (Emile), 45 ans.

Cet homme présente, depuis septembre 1944, un asthme rebelle à toute thérapie.

Le 21 octobre, on lui fait 0 g. 15 d'Antergan en intramusculaire, et 0 g. 10 dans la nuit, sans effet.

Puis des aérosols d'Aleudrine, de l'Evatmine, qui le soulagent à peine.

Le 24 octobre, il ingère 0 g. 20, puis 0 g. 60 de 2786 RP. L'action est favorable sur l'asthme, qui commence à s'atténuer, mais le produit est mal supporté (brûlures gastriques et vertiges).

Le 26 octobre, on associe, en prises simultanées, 0 g. 005 de Bévitine, par comprimé de 0 g. 10 de 2786 RP. :

0 g. 60 × 2 j. - 0 g. 40 × 3 j. - 0 g. 60 × 3 j.

Cette association a le meilleur effet sur la tolérance aux antihistaminiques de synthèse.

L'action favorable du 2786 RP. continue, et le malade quitte le service apparemment guéri.

Nous avons utilisé, avec succès, la voie intramusculaire pour juguler les accès paroxystiques chez quelques-uns de nos malades. Voici, par exemple, l'observation de :

D..., âgé de 45 ans, qui présente, depuis 1936, des crises d'asthme. Toutes les thérapeutiques employées jusqu'alors sont restées sans grand effet. L'adrénaline même est incapable de les enrayer. Il a été soulagé, pendant quelque temps, par des séances d'aérosols d'Aleudrine, qui diminuaient l'intensité de ses crises. Mais ce sont surtout les injections d'Antergan qui le calment.

Nous avons pratiqué, à plusieurs reprises, des injections intramusculaires de 2339 RP., qui soulagèrent le patient de façon satisfaisante. Les ampoules de Néo-Antergan (2786 RP.) nous ont donné les mêmes résultats.

Par contre, la femme de ce malade, atteinte d'asthme humide, s'est avérée rebelle à la thérapeutique antihistaminique.

Mme P..., 50 ans (vieille asthmatique), à qui divers médecins ont essayé, vainement, tout l'arsenal thérapeutique de cette maladie, s'est présentée à nous en septembre 1945.

Cette dame pesait alors 35 kilos et était dans un état permanent d'essoufflement. Nous avons essayé les antihistaminiques, qui se sont montrés efficaces.

Les deux premiers jours du traitement, nous avons injecté une ampoule de Néo-Antergan (intramusculaire) et fait absorber 8 comprimés d'Antergan. La malade s'est montrée légèrement intolérante au produit, aussi avons-nous ramené la dose à 6 comprimés par 24 heures (0 g. 20 à la fin de chacun des 3 repas), et ceci pendant 8 jours.

A la fin de ce premier essai, Mme P..., bien que très affaiblie, s'est sentie soulagée.

Nous n'avons pas poursuivi les injections de 2786 RP. par manque de produit (celui-ci étant hors commerce), mais nous avons ordonné des cures alternées de 8 jours à 0 g. 60 de 2339 RP. et de 8 jours de repos. Depuis l'institution de cette thérapeutique, les crises ne sont pas revenues.

Nous voyons donc que les antihistaminiques de synthèse ont leur place dans la pharmacothérapie antiasthmatique. Peut-être ne seront-ils ni meilleurs, ni pires que les produits déjà utilisés contre cette affection, si décourageante et si rebelle pour le patient et le médecin.

Les équivalents de l'asthme.

Ce que nous avons dit pour l'asthme est valable pour tous ses équivalents : coryza spasmodique, rhume des foins, conjonctivite saisonnière, migraines, urticaires, œdème de Quincke, troubles hépatiques ou entéritiques... Ils peuvent, d'ailleurs, alterner chez le même malade.

Ces équivalents réagissent à des doses très variables d'antihistaminiques, de 0 g. 20 à 0 g. 60, ou ne sont même pas atténués par des doses dépassant 1 gramme.

M. Ph. Decourt pense qu'il n'existe pas de résistance vraie à la thérapeutique. Il incrimine les phénomènes d'intolérance de restreindre la posologie qui, pour être active, devrait, dans certains cas, dépasser 2 grammes.

On peut dire, d'une manière générale, que la dose minimum active est d'autant plus faible que l'affection est plus directement de nature allergique. Elle semble, au contraire, d'autant plus élevée que les troubles sont plus intriqués.

MM. Gaté, Thiers, Cuilleret et Pellerat ont traité 8 cas de rhume des foins ou de coryza spasmodique. Ils ont obtenu une sédation immédiate dans 4 cas et 2 échecs complets.

Les migraines, dites essentielles, leur semblent assez rebelles à la médication, tandis qu'ils ont noté des résultats remarquables dans les migraines accompagnées de manifestations hépatobiliaires ou de crises d'urticaire.

L'action de l'Antergan, absorbée par la voie générale, peut être complétée par l'utilisation de la voie nasale. Il faut alors faire plusieurs pulvérisations journalières. Ces pulvérisations nasales, faites avec la solution d'Antergan, qui est à 2,5 p. 100, provoquent une légère impression de brûlure, qui ne se produit pas si l'on dilue cette solution de moitié.

Nous avons utilisé également les pulvérisations avec la solution de Néo-Antergan qui ne présente pas ces inconvénients.

Le mode d'action des antihistaminiques sur le coryza spasmodique est très différent de celui des sympathomimétiques, tels que l'adrénaline et l'éphédrine. Ces derniers, suivant l'expression habituelle des malades, « bloquent l'écoulement nasal », en provoquant un œdème sous-muqueux du cavum, très désagréable, qui n'existe pas avec les antihistaminiques de synthèse.

III. — Les affections dermatologiques.

Les indications thérapeutiques des antihistaminiques de synthèse, en dermatologie, ont été précisées par MM. J. Gaté, P. Cuilleret et J. Pellerat.

Leur expérimentation porte sur plus de 200 cas. Ils signalent que les indications majeures sont : l'urticaire alimentaire, l'œdème de Quincke, le prurigo infantile.

Dans les autres variétés d'urticaire, l'action leur semble plus inconstante. Ils relèvent d'excellents résultats dans les dermites artificielles d'origine externe.

Le pouvoir antiprurigineux est manifeste sur un grand nombre de dermatoses, aussi bien sur les prurits essentiels, généralisés ou localisés, que sur les prurits post-parasitaires.

Urticaires.

Dans l'urticaire, il semble bien démontré que l'histamine intervienne fréquemment, mais il paraît abusif d'accepter, pour toutes les variétés, une pathogénie histaminique.

Nous avons noté, chez les auteurs précités, une observation d'une urticaire récidivante, particulièrement sévère, dont la disparition s'est effectuée en 2 jours, à la suite d'un traitement journalier de 0 g. 80 de 2325 RP.

Dans 1 cas d'urticaire récidivante, consécutive à des accidents sériques, la poussée aiguë s'est effacée, en quelques heures, sous l'effet du 2325 RP.

Voici l'observation typique d'un malade du Docteur Poumeau-Delille.

B...; âgé de 46 ans, a eu une première poussée d'urticaire en 1920. Jusqu'en 1936, aucune rechute, mais à ce moment une injection de sérum antitétanique déclenche une éruption sérique, avec un œdème de Quincke intense, qui dure pendant quelques semaines. En septembre 1941, une ingestion de crustacés est l'oc-

casion d'une urticaire généralisée et très marquée, qui continue à évoluer. En janvier 1942, on pratique un badigeonnage de la gorge, au mercurochrome, qui entraîne un œdème de la face et de la glotte, que l'adrénaline ne soulage que 10 minutes.

Depuis ces événements, chaque jour, on trouve des éléments ortiés, aux points de pression (bracelet, ceinture...).

Chaque écart alimentaire entraîne un redoublement de l'urticaire. Le 2339 RP. est commencé le 14 juin, et continué 8 jours : 0 g. 60 × 2 j., 0 g. 40 × 2 j., 0 g. 30 × 2 j., 0 g. 20 × 2 j.

L'urticaire disparaît dès le début du traitement et des écarts alimentaires n'ont aucun effet fâcheux.

Une petite poussée a cédé aussitôt à la prise de 1 comprimé.

MM. Gougerot et Courtenay rapportent une observation d'urticaire, qui met bien en évidence le pouvoir antihistaminique du 2339 RP.

Ces cliniciens pratiquent, chez une malade atteinte de névralgies intercostales gauches, des injections intradermiques de IV gouttes d'histamine à 1/2.000 à 10 h. 40. En 10 minutes (10 h. 50), la douleur disparaît, mais surviennent des céphalées, de larges placards d'urticaire à la face et aux membres.

On fait ingérer à la malade 4 comprimés à 0 g. 10 de 2339 RP., à 11 heures. L'urticaire des jambes disparaît à 11 h. 10; celle de la face à 11 h. 25. Les céphalées cèdent à 11 h. 30, et l'urticaire des bras à 11 h. 35. L'effacement complet et rapide de tous les symptômes, déclenchés par l'histamine, s'est effectué en 35 minutes par l'antihistaminique sans que la névralgie réapparaisse.

Le bénéfice des deux médicaments s'est donc surajouté.

MM. Amsler et Cady citent l'observation d'une jeune fille de 29 ans, qui présente depuis 5 ans une anaphylaxie alimentaire, l'obligeant à un régime strict. Tous les traitements habituels de désensibilisation ont échoué.

Elle est traitée par le 2339 RP. à la dose de 8 comprimés par jour. Dès la fin du premier jour, le prurit et l'urticaire

ont disparu totalement, malgré l'ingestion d'aliments interdits. La guérison se maintient depuis quatre mois, et la malade s'alimente normalement.

Nous empruntons à MM. Sciclounoff et R. Junet les observations suivantes :

Observation I.

S..., 46 ans, souffre d'urticaire toutes les fois qu'il absorbe des sardines en conserve. Les crises urticariennes sont intenses, généralisées à tout le corps et accompagnées d'un léger prurit. Elles durent généralement 2 à 3 jours et cèdent progressivement.

L'Antergan, à la dose de 2 comprimés de 0 g. 10, ingéré dès l'apparition des phénomènes allergiques, fait disparaître les troubles en 3 à 4 heures sans que le prurit apparaisse. La tolérance du produit est parfaite.

Observation II.

L'application d'une pommade à base d'Ichtyol sur la jambe d'une femme atteinte de phlébite provoque une éruption urticarienne, localisée sur l'abdomen et les membres inférieurs. L'éruption dure depuis 2 jours environ.

L'ingestion de 2 comprimés d'Antergan à 0 g. 10 fait disparaître l'urticaire en quelques heures. Néanmoins, le traitement est continué pendant 4 jours.

Observation III.

Mlle L..., 26 ans, souffre, depuis une semaine, de troubles gastro-intestinaux accompagnés d'urticaire, faiblement prurigineuse. Cette éruption s'exacerbe après chaque repas.

L'ingestion de 1/2 comprimé d'Antergan à 0 g. 10, répétée 3 fois par jour, guérit la malade en 2 jours.

Observation IV.

Mme B..., 39 ans, est atteinte, depuis 8 jours, de troubles digestifs caractérisés par une anorexie et par des diarrhées peu

importantes. Après l'arrêt de ces diarrhées, son corps se couvre de plaques urticariennes, de grandeur variable.

On lui administre, 4 fois par jour, 1/2 comprimé d'Antergan à 0 g. 10. Dès le lendemain, l'éruption disparaît complètement et l'appétit revient, comme par le passé.

M. le Professeur Joulia a traité un malade de 73 ans, atteint d'urticaire chronique, sans cause provocatrice décelable, par l'Antergan (2 comprimés à 0 g. 10 au milieu des 3 repas), pendant plusieurs mois, sans remarquer aucun trouble.

Au début du traitement, il avait conseillé au patient de le suspendre au bout d'une dizaine de jours; mais, devant la reprise de l'urticaire dès qu'il cessait la médication, il l'a engagé à ne plus l'interrompre; 3 à 4 mois plus tard, il put supprimer le 2339 RP. sans que les crises récidivent.

Œdème de Quincke.

Nous empruntons à MM. Amsler et Cady l'observation suivante :

Il s'agit d'un malade de 42 ans, présentant, depuis 8 ans, 1 à 2 crises par an d'œdème de Quincke, avec eczéma étendu des deux membres supérieurs et prurit intense.

Tous les traitements de désensibilisation sont restés sans effet. L'ingestion de 8 comprimés par jour de 2339 RP. amène la disparition du prurit 6 à 7 heures après l'absorption. Puis l'eczéma des deux membres supérieurs disparaît à son tour 24 heures plus tard. On ne note aucune récidive depuis 4 mois.

MM. H. Thiers, A Vachon, P. Cuilleret, Gallet et Mlle Dechavanne rapportent les observations de 2 malades atteints d'œdème de Quincke, qui ont bénéficié de la thérapeutique.

Observation I.

Une malade présente, depuis plusieurs années, une série de manifestations allergiques : migraines, crises hépatiques, prurits, œdème de Quincke, urticaire, amaigrissement.

Toute thérapeutique désensibilisatrice utilisée s'avère inopérante. Le 2325 RP. (0 g. 50 *pro die*) fait disparaître tous les troubles.

Après 15 mois de calme absolu, la guérison est considérée comme acquise.

Observation II.

Une malade atteinte d'œdème de Quincke avec purpura et urticaire est très améliorée par le 2325 RP.

Une deuxième poussée d'œdème de Quincke est jugulée en 24 heures.

Observation personnelle.

Mme S..., 52 ans, a eu en 1939 une fièvre typhoïde, dont elle garde un fond permanent d'angiocholite, avec cholécystite chronique. A la fin du mois d'août 1945, elle présente des placards œdémateux urticariens géants, presque confluents et prurigineux, qui sont surtout marqués au visage, à la face antérieure du thorax, à l'abdomen et aux membres supérieurs.

Ces phénomènes sont plus marqués après le déjeuner, durent tout l'après-midi et se poursuivent tard dans la soirée.

Un traitement hépatique et désensibilisant est institué à ce moment, et poursuivi pendant le mois de septembre, sans résultat appréciable.

Au mois d'octobre, on pratique une série de 7 séances d'autohémothérapie associées à des injections intraveineuses d'Euphoryl. On note une très légère amélioration.

Le 25 octobre au soir, on injecte à cette dame une ampoule de Néo-Antergan. L'effet est immédiat, surtout sur le prurit et l'urticaire.

On institue alors un traitement de 0 g. 60 de Néo-Antergan *per os* et par jour (2 comprimés à la fin de chacun des 3 repas) avec une injection intramusculaire d'une ampoule les 3 premiers jours.

Le résultat en est remarquable, tous les troubles subjectifs et objectifs disparaissent.

Le 3 novembre, la malade absorbe les 2 dernières dragées du tube (50 dragées) de 2786 RP. que nous lui avions remis, et arrête le traitement.

Elle est, à ce moment, légèrement grippée.

La journée s'écoule sans aucune manifestation de la maladie antérieure. La nuit est calme.

Le 4 novembre, la malade est toute surprise, à son réveil, de voir que les infiltrations œdémato-prurigineuses ont reparu, mais moins marquées qu'auparavant.

La reprise du Néo-Antergan fait rétrocéder tous ces symptômes.

Ce traitement est poursuivi pendant 8 jours à 0 g. 60, puis 10 jours à 0 g. 40, et continue encore actuellement à 0 g. 30.

En conclusion, nous constatons, une nouvelle fois, l'effet merveilleux des antihistaminiques de synthèse dans l'œdème de Quincke.

Les prurits.

L'action des antihistaminiques de synthèse est remarquable sur tous les prurits, quelle qu'en soit leur étiologie : prurits essentiels aussi bien que prurits accompagnant toutes dermatoses. Cette propriété antiprurigineuse est bien due à la pathologie des prurits qui relève, dans la majorité des cas, de l'histamine.

Prurits essentiels.

Nous empruntons à MM. Lefranc et Ortéga l'observation suivante :

Il s'agit d'un malade, âgé de 70 ans, entré dans le service hospitalier des auteurs pour un prurit total, continu, de soulagement difficile. Toutes les régions du corps sont atteintes; les

paroxysmes nocturnes déclenchent un grattage intense. On a affaire à un prurit essentiel sénile, tous les examens cliniques et les recherches de laboratoire s'étant révélés négatifs.

Les divers traitements entrepris : choc peptonique, injection de lait, autohémothérapie, splénothérapie, restent sans effet. La médication antihistaminique est alors instituée. Le premier jour, le malade reçoit 8 comprimés de 0 g. 10 d'Antergan, échelonnés sur 24 heures. Le deuxième jour, le traitement est repris à la même dose, mais on doit associer une cuillerée à café de bicarbonate de soude par verre d'eau sucrée à cause de l'intolérance gastrique. Dès le troisième jour, les phénomènes s'atténuent et disparaissent complètement au bout d'une semaine. Après l'interruption du traitement, l'effet sédatif persiste.

L'action sur le prurit anal et le prurit vulvaire (si douloureux par leur intensité) est aussi manifeste.

Dermatoses prurigineuses.

MM. Thiers, Vachon, Cuilleret, Gallet et Mlle Dechavanne rapportent les observations suivantes :

Observation I.

Une malade bronchitique et rhumatisante est atteinte de dermite eczématiforme, consécutive à un traitement bismuthique. Cet eczéma prurigineux disparaît entièrement après une semaine de traitement par le 2325 RP.

Observation II.

Une bacillaire, atteinte d'érythrodermie aurique à forme œdémateuse, très prurigineuse, voit réduire complètement les phénomènes inflammatoires et prurigineux à la suite d'un traitement de 5 jours par le 2325 RP.

Observation III.

Un bacillaire est atteint d'eczéma nummulaire sec, prurigineux. Le 2325 RP. calme immédiatement le prurit et efface progressivement toutes manifestations cutanées.

Observation IV.

Chez deux névropathes anxieuses et déprimées, atteintes de prurit et d'urticaire, l'échec du traitement semble vérifier la nature essentiellement mentale et non histaminique de ces deux syndromes.

M. J. Delbos relate la rapide guérison obtenue sur un eczéma professionnel des mains, très prurigineux. La sédation du prurit s'est accompagnée de la disparition simultanée de l'éruption cutanée.

MM. Amsler et Cady signalent l'observation d'un malade de 45 ans, présentant un prurit généralisé, tenace, à la suite d'une gale, traitée à trois reprises par du benzoate de benzyle. Le 2339 RP. fait disparaître le prurit de façon définitive dès le début du deuxième jour de traitement.

Cette action sur le prurit de la gale a été signalée par d'autres cliniciens, entre autres, Ph. Decourt.

Les auteurs lyonnais notent l'action antiprurigineuse du 2339 RP. dans la maladie de Dühring-Brocq. L'antihistaminique y réduit le prurit, l'ampleur et la fréquence des poussées éruptives.

Dans le zona, MM. Ungar, Parrot, Pellerat, Badel..., ont montré l'action efficace des antihistaminiques de synthèse sur le prurit et la douleur.

M. Ph. Decourt signale de bons résultats dans l'érythème induré de Bazin, les engelures, la dysménorrhée et l'angor pectoris.

MM. Rousset, Racouchot et Leneman ont l'impression d'avoir jugulé une poussée aiguë de dysidrose, étendue aux

mains et aux avant-bras par l'ingestion de quelques comprimés de 2339 RP.

Nous signalons, comme des plus typiques, le cas du jeune G..., âgé de 13 ans. Ce garçon présentait un eczéma suintant, très prurigineux et récidivant, avec œdème, localisé au niveau du pubis, de la face interne des cuisses, du scrotum et de la verge. Le traitement classique : lotion à l'extrait de Saturne, pâte à l'oxyde de zinc, associé à l'autohémothérapie et à l'hyposulfite de soude, fit disparaître cette affection à plusieurs reprises. L'adjonction de 0 g. 40 de 2339 RP. pendant 8 jours amena la guérison définitive de cet enfant.

B. — *INDICATIONS MINEURES*

Ulcère gastro-duodénal.

L'hypersécrétion gastrique est l'une des plus importantes manifestations de la poussée ulcéreuse. Elle peut être déterminée par l'action de l'acétylcholine et de l'histamine, qui sont toutes deux normalement présentes dans la muqueuse gastrique.

Expérimentalement, l'acétylcholine n'est pas responsable de la production des ulcérations gastriques. Au contraire, les injections répétées d'histamine, chez diverses espèces animales, retardent la cicatrisation de la muqueuse gastrique, ou même provoquent des érosions.

Chez l'homme, on constate le taux anormalement élevé de l'histamine sanguine lors de la poussée ulcéreuse et l'amélioration des signes fonctionnels des ulcéreux sous l'action des antagonistes de l'histamine.

MM. J.-L. Parrot, Ch. Debray et G. Richet rapportent 24 dosages de l'histaminémie chez 9 ulcéreux, pratiqués dans le service du Professeur M. Chiray, à l'Hôpital Bichat, et au Laboratoire du Docteur J. Tinel, à l'Hôpital Boucicaut.

Le taux moyen est de 530 γ d'histamine par litre de sang; certains dosages donnent 1.350 et 1.500 γ.

Ces valeurs sont 20 à 25 fois plus élevées que la normale.

En dehors des poussées douloureuses, le taux descend aux environs de 150 γ.

L'évolution de l'histaminémie est donc en rapport avec celle de la période douloureuse.

Sur 11 malades traités, on note 10 améliorations (9 ont cessé de souffrir en 1 à 4 jours, 1 partiellement amélioré).

Le onzième fut un échec presque complet (ulcère de la petite courbure évoluant depuis 11 mois), et cependant c'est chez lui que l'on a relevé les chiffres d'histamine les plus élevés.

Ces malades ont reçu 6 à 8 comprimés de 0 g. 10 de 2339 RP. par jour, moitié à la fin du repas, moitié 1/2 heure à 1 heure avant le moment habituel des douleurs.

L'action du médicament se fait sentir sur les douleurs postprandiales, qui disparaissent rapidement. Les algies nocturnes cèdent lorsque les comprimés sont administrés 1 heure avant leur apparition.

Un malade ayant oublié un jour de prendre sa médication, les symptômes reparurent.

La prise du médicament doit être fractionnée et bien rythmée par l'horaire des malaises.

Congestion postprandiale du visage.

Observation (communiquée par le Docteur Léger).
(Malade vue à la consultation, Hôpital Saint-André.)

Mme R... (Valentine), 29 ans, est en excellente santé, mais se plaint d'éprouver, depuis des années, une sensation de chaleur avec démangeaisons au niveau du visage, et de devenir très rouge après les repas. Ces troubles l'incommodent beaucoup. De nombreux traitement ont été essayés en vain.

Les pommades utilisées irritent la peau plus qu'elles ne calment, et provoquent des éruptions papuleuses.

Le dernier traitement, dirigé contre une certaine insuffisance hépatique, n'a pas eu plus de succès.

On prescrit l'Antergan, et le résultat est inespéré.

Le 26 et le 27 avril 1944, on fait ingérer (0 g. 20) 0 g. 10 après chaque repas.

Le 28 avril (0 g. 30), 0 g. 10 à midi, 0 g. 20 le soir, après les repas.

Le 29 avril (0 g. 40), 0 g. 20 à midi, 0 g. 20 le soir, après les repas.

La malade se sent beaucoup mieux, tous les malaises ont dis-

paru. Seuls persistent quelques petits boutons superficiels qui parsèment le visage.

L'Antergan est bien supporté, il a entraîné une amélioration considérable. Le traitement est poursuivi, pendant une dizaine de jours, à la dose de 0 g. 40 par jour.

Les résultats obtenus sont très satisfaisants et encourageants.

« Crises biliaires ».

On désigne par ce terme tous les phénomènes anaphylactiques d'origine alimentaire qui se manifestent au niveau du carrefour hépato-vésiculaire, baptisés communément « d'hépatite » ou de cholécystite chronique.

M. Ph. Decourt rapporte l'observation d'une dame de 39 ans, traitée sans succès depuis 1932, et soumise à un régime très sévère. La vie de cette malade est transformée par l'administration du 2325 RP. et, plus tard, du 2339 RP.

Le traitement a été suivi avec une extrême régularité, car la patiente souffrait dès qu'elle cessait de se soigner.

La dose minimum active est descendue progressivement de 12 à 14 comprimés par jour au début, à 3 ou 4, 18 mois plus tard.

Cette thérapeutique, loin de faire naître une accoutumance, semble provoquer une désensibilisation progressive de l'organisme, qui permet d'entrevoir la guérison clinique à lointaine échéance.

Coryza banal.

L'ingestion et les pulvérisations nasales de Néo-Antergan nous ont paru juguler, à leur origine, plusieurs crises de coryza banal.

M. Thiers signale les heureux effets des antihistaminiques de synthèse dans cette affection. Il a fait ingérer 3 à 6 dragées à 0 g. 10 par jour, mais n'a pas utilisé les pulvérisations nasales.

Expectoration.

Nous avons également diminué l'expectoration matinale chez plusieurs bronchitiques chroniques par la prise de 4 à 6 comprimés par jour et des pulvérisations nasales et buccales de Néo-Antergan.

Cette action du médicament a été signalée par MM. Minet, Warembourg et Graux. Elle a été nette chez 3 malades sur 4 observés. Elle ne semble pas constante, cependant, sur toutes les expectorations.

Accidents de la chrysothérapie.

M. J. Forestier note les bons effets obtenus sur les accidents de la chrysothérapie, principalement sur le prurit, les papules urticariennes et les réactions focales chez 5 malades.

Par contre, il n'a relevé aucune action sur les érythèmes et les stomatites auriques.

Echec également sur les poussées fluxionnaires articulaires, chez les rhumatisants chroniques, dans la sciatique et la goutte.

VI

INTOLÉRANCE ET ACCIDENTS

Les antihistaminiques de synthèse sont généralement bien tolérés par l'organisme, en particulier les derniers étudiés : 2339 RP. et 2786 RP.

Les troubles relevés consistent surtout en vertiges légers, sensation de mal de mer, nausées et, rarement, vomissements.

Certains auteurs signalent un effet hypnotique, une diminution de l'appétit, des « brûlures » gastriques, et, exceptionnellement, des douleurs musculaires.

Ces symptômes persistent tant que le médicament n'a pas été éliminé, quelques heures au maximum.

Si l'on continue le traitement, ces malaises s'atténuent en 2 à 3 jours.

Une malade, Mlle B..., au cours d'un voyage en chemin de fer, absorba, sans eau, 1 comprimé d'Antergan, pour enrayer une crise d'asthme dont elle sentait la menace. Elle nous a dit avoir ressenti une sorte de constriction œsophagienne, suivie d'une impression de brûlure de l'estomac, accompagnée de nausées et d'état prélipothymique.

Les vertiges et les nausées semblent liés à l'action propre du médicament, car ils ont été constatés, mais à des degrés divers, dans toute la gamme des antihistaminiques de synthèse.

Pour éviter les troubles précités, nous recommandons à nos malades l'ingestion des comprimés à la fin des repas. Nous avons eu recours, très rarement, à l'adjonction de sucre ou d'eau sucrée, dont l'effet a été si magistralement mis en

évidence dans l'observation de la malade de Ph. Decourt, qui avait absorbé 1 gramme de 2339 RP. en 1 heure.

Le dernier terme de la série : le 2786 RP. nous a semblé moins toxique et mieux supporté que son devancier. En effet, nous avons pu absorber plusieurs comprimés sans eau, et sans ressentir le moindre malaise.

Outre les phénomènes d'intolérance gastrique et les vertiges, dont nous venons de parler, on relève de la dyspnée asthmatiforme, des palpitations cardiaques, de l'hypertension, de l'hyperthermie, des arthralgies, du prurit et de la congestion prostato-périnéale.

MM. P. Cuilleret et J. Pellerat signalent le cas d'une urticaire occasionnée par l'Antergan.

La malade, atteinte d'un eczéma professionnel, bénéficie remarquablement du traitement, pendant 15 jours. Le prurit disparaît et les lésions cutanées s'atténuent. Brutalement, le quinzième jour, se présente une urticaire aiguë généralisée, très prurigineuse. Le traitement antihistaminique, poursuivi pendant 2 jours, reste sans action sur cette nouvelle manifestation, mais elle disparaît spontanément 2 jours après l'arrêt du traitement.

Un nouvel essai d'Antergan, pratiqué quelques jours après, provoque une nouvelle poussée d'urticaire généralisée.

MM. H. Jausion, J. Tête et G. Carlier rapportent le cas d'un jeune homme de 20 ans, chez qui, à 6 reprises successives, un processus bulleux s'est déclenché par l'ingestion ou l'injection d'Antergan. Une dernière piqûre intramusculaire de 2 ampoules de cet antihistaminique aboutit, dans la huitaine, à l'issue d'un zona lombo-abdominal typique D 8, D 10.

MM. J. Michel et A. Nesme relatent qu'un malade de 66 ans, atteint d'un prurit généralisé, eczématisé, et lichénifié, fut guéri en 6 jours par l'Antergan. Le sixième jour, le malade présentait une poussée fébrile à 38°5, de la dyspnée avec toux sans expectoration et un foyer de râles sous-crépitants à une base. La suppression du médicament amenait la disparition immédiate de ces manifestations. L'administration ultérieure

du produit, à deux reprises, occasionnait le retour d'accidents identiques.

MM. J. Nicolas et H. Gardère nous parlent d'un malade qui a pris, pendant deux ans, à petites doses, à l'occasion de rhumes, du 2339 RP. sans aucun inconvénient. Brusquement sont apparus, à trois reprises, des accidents : frissons, fièvre, courbatures et hémoglobinurie, sans suites graves. Les auteurs ont observé des manifestations analogues chez des malades prenant du 2339 RP. pour la première fois.

MM. Ch. Flandin et J. Millot nous signalent deux intéressantes observations, dans lesquelles l'intolérance du produit a été constatée :

Mme T..., 51 ans, présente un eczéma et un œdème sous-palpébral, par crises répétées, surtout au moment des règles, depuis les premières manifestations de la ménopause. L'Antergan, au lieu d'enrayer ces accidents, semble les augmenter. Pris à petites doses, en dehors des accès, il les provoque. La suppression du 2339 RP. suffit à les arrêter.

Mme H..., 62 ans, est sujette à l'urticaire alimentaire. Elle présente, depuis plusieurs mois, des lésions d'eczéma prurigineux aux deux plis du coude, rebelles aux traitements locaux et généraux. Un médecin prescrit une cure d'Antergan : 40 comprimés sont absorbés en 7 jours. On ne constate aucun effet sur l'eczéma, mais survient une éruption de taches rose lilas, disposées en réseau sur le thorax et les membres, sans prurit. A cette éruption, s'ajoute un syndrome douloureux dans les membres et les grosses articulations et une légère ascension thermique à 38°. Le début de la poussée avait été marqué par une crise de tachycardie et d'oppression. La tension artérielle est passée de Mx, 12, Mn, 6, à Mx, 18, Mn, 12; 2 jours après la cessation du 2339 RP., tout rentre dans l'ordre.

Deux essais de reprise de la médication déclenchent les mêmes effets, et, en plus, des réactions oculaires : picotements, larmoiement, photophobie.

L'action nocive de l'antihistaminique a pu être neutralisée par l'histamine elle-même. Les cliniciens ont pratiqué des injections

sous-cutanées et intradermiques d'histamine, et ont fait prendre, en même temps, à la malade, 6 comprimés d'Antergan, sans aucune réaction générale, ni locale.

De Lavergne pensé qu'il y aurait lieu d'envisager l'action thérapeutique des deux antagonistes, qui, dans certains cas, ont donné d'excellents résultats.

Observation (communiquée par le Docteur F.-J. Traissac).
(Malade de ville.)

De L..., 47 ans, est soigné, au mois d'octobre 1944, pour une grippe. Il présente un petit foyer de râles discrets à la base droite, avec température élevée et enchifrènement nasal. Un traitement banal fait tout rentrer dans l'ordre. Au bout de 3 jours, le malade sort.

Il fait une rechute, avec frissons, température à 40°, et même constatation minima à l'auscultation. On lui fait prendre des sulfamides, à l'exclusion de tout autre médicament. Il reste couché 8 jours, puis, comme il paraît très bien, on supprime les sulfamides et on l'autorise à sortir.

Il fait une nouvelle rechute, aussi mystérieuse que la première.

On relève, dans ses antécédents, l'ablation d'un cornet, mais son nez est actuellement indemne de toute lésion.

La radiographie pratiquée se montre négative. On refait la sulfamidothérapie à doses dégressives; le calme revient. Au bout d'une dizaine de jours, nouvelle rechute.

M. le Docteur Secousse, appelé en consultation, ne relève rien qui puisse expliquer ces rechutes successives.

Une nouvelle radiographie ne permet pas davantage de déceler une étiologie quelconque.

Un jour, le médecin traitant découvre que son malade prenait de l'Antergan à son insu.

Une expérience est tentée. On fait absorber quelques dragées du produit au patient, alors qu'il paraissait en excellente santé. L'accès, aussi intense que les précédents, reparaît et disparaît à la cessation du médicament.

Il s'agit là d'une fièvre médicamenteuse occasionnée par le 2339 RP.

Le malade avait pu prendre antérieurement l'antihistaminique de synthèse pour un eczéma très prurigineux (0 g. 60 de 2339 RP.) en en constatant les heureux effets; puis, brusquement, à la suite d'une reprise de la médication, il réagit violemment, comme s'il avait été sensibilisé au produit.

Ces phénomènes commencent à être signalés et sont classés dans les réactions histaminoïdes, dont l'explication est encore difficile.

Parmi les accidents précités, certains sont assez surprenants. En effet, chez des sujets traités pour une affection attribuée à une libération d'histamine, surviennent des phénomènes dus à cette libération : ce sont les accidents histaminoïdes:

Dans certains cas, l'effet thérapeutique cesse dès l'arrêt du traitement et la maladie reprend, amplifiée.

Dans d'autres cas, on assiste à une véritable réactivation. Enfin, un équivalent peut succéder à l'affection initiale.

Ces phénomènes semblent en rapport avec une augmentation de l'histaminémie, qui a été constatée à plusieurs reprises.

Y aurait-il une accoutumance des tissus aux antihistaminiques ou, au contraire, une sensibilité plus grande à l'histamine et une insensibilité à ses antagonistes ?

Les antihistaminiques déplaceraient-ils l'histamine de certains tissus pour produire une hyperhistaminie dans d'autres, plus sensibles ?

Ce sont là des hypothèses que l'étude plus approfondie de ces corps confirmera ou infirmera.

Néanmoins, le caractère fondamental de ces divers accidents est leur constante bénignité. Ils cèdent toujours, et rapidement, dès l'arrêt du traitement.

CONCLUSIONS

Les antihistaminiques de synthèse ont fait leurs preuves en thérapeutique.

I. — Ils se présentent comme le médicament de choix pour la maladie sérique.

II. — Ils viennent enrichir la pharmacothérapie antiasthmatique sans avoir la prétention de supplanter les autres bonnes médications qui peuvent bénéficier de leur adjonction.

III. — Ils constituent une découverte très intéressante pour le dermatologiste, et ils doivent être essayés dans toutes les affections prurigineuses.

IV. — Certains états, rattachables à la diathèse neuro-arthritique, méritent également l'expérience de cette thérapeutique.

V. — En outre de l'administration prandiale, seule préconisée jusqu'ici, nous avons utilisé, avec profit, la voie intramusculaire, les pulvérisations nasales et buccales.

VI. — Les incidents de la thérapie antihistaminique sont sans gravité. Ils cèdent à l'arrêt du traitement. Ils permettront peut-être d'expliquer le mécanisme intime de l'action de l'histamine et de ses antagonistes de synthèse.

VII. — La thérapeutique a fait une acquisition de valeur à l'avènement des antihistaminiques de synthèse.

Les corps actuellement utilisés ne sont d'ailleurs que les précurseurs d'autres, au pouvoir antihistaminique accru et à la toxicité moindre, qui sortiront bientôt des laboratoires de recherche.

SERMENT

En présence des Maîtres de cette Ecole, de mes condisciples, je promets et je jure d'être fidèle aux lois de l'honneur et de la probité dans l'exercice de la Médecine.

Je donnerai mes soins à l'indigent et n'exigerai jamais un salaire au-dessus de mon travail. Admis dans l'intérieur des maisons, mes yeux ne verront pas ce qui s'y passe, ma langue taira les secrets qui me seront confiés, et mon état ne servira pas à corrompre les mœurs ni à favoriser le crime.

Reconnaissant envers mes Maîtres, je tiendrai leurs enfants et ceux de mes confrères pour des frères, et, s'ils devaient apprendre la médecine ou recourir à mes soins, je les instruirais et les soignerais sans salaire ni engagement

Si je remplis ce serment sans l'enfreindre, qu'il me soit donné de jouir heureusement de la vie et de ma profession, honoré à jamais parmi les hommes et, si je le viole et que je me parjure, puissé-je avoir un sort contraire.

Vu : *Le Doyen*,
R. DUPÉRIÉ.

Vu, bon a imprimer :
Le Président,
JOULIA.

Vu et permis d'imprimer :
Bordeaux, le 6 décembre 1944.
Le Recteur de l'Académie,
A. MARCHAUD.

BIBLIOGRAPHIE

Amsler (R.) et Cady (J.). — Premiers résultats thérapeutiques dus à un antihistaminique de synthèse dans l'asthme et divers syndromes dermatologiques. *Concours médical*, 21 avril 1943.

Aubertin (E.). — Une nouvelle médication dans le traitement des maladies par hypersensibilité : les antihistaminiques de synthèse. *Journ. de méd. de Bordeaux*, n^{os} 19-20, 1942, p. 606.

Bovet (D.) et Staub (A.-M.). — *C. R. de la Soc. de biol.*, t. XXIV, 1937, p. 547.

Célice (J.), Perrault (M.) et Durel (P.). — Une chimiothérapie antihistaminique active. L'utilisation clinique du 2339 RP. (Antergan). Soc. de méd. des hôp. de Paris, 3 juill. 1942; *Paris médical*, 30 nov. 1942.

Célice (J.) et Durel (P.). — Eruptions sériques et antihistaminiques de synthèse. *Ann. de la Soc. franç. de dermatol. et de syphil.*, 9 juill. 1942.

Coste (F.), Marceron (L.) et Piguet (B.). — L'histamine dans quelques dermatoses. Recherches biologiques par M. J.-L. Parrot et Mlle Ratner, 1er févr. 1944.

Coste (F.), Durel (P.) et Ratner (Mlle V). — Histaminémie et érythèmes chimiothérapiques. Soc. franç. de dermatol. et de syphil., 10 févr. 1944.

Cuilleret (P.). — Premiers résultats cliniques obtenus en dermatologie avec les composés antihistaminiques synthétiques (2325 RP. et 2339 RP.). Soc. méd. des hôp. de Lyon, 27 janv. 1942; *Ann. de la Soc. franç. de dermatol. et de syphil., fil. de Lyon*, 30 janv. 1942.

Cuilleret (P.) et Pellerat (J.). — Urticaire par Antergan, 30 mars 1944.

Decourt (Ph.). — Action de bases antagonistes de l'histamine sur quelques maladies liées à des réactions d'hypersensibilité. Soc. méd. des hôp. de Paris, 26 juin 1942.

— Traitement de l'asthme par des bases antagonistes de l'histamine. *Presse médicale*, 12 déc. 1942.

— Traitement des équivalents de l'asthme par des antagonistes de l'histamine (2325 RP. et 2339 RP.). Soc. méd. des hôp. de Paris, 8 janv. 1943.

— Effets des traitements prolongés par les antagonistes de l'histamine. *Presse médicale*, 11 sept. 1943.

— A propos des troubles provoqués par les antagonistes de l'histamine. Action du sucre dans un cas d'absorption massive d'Antergan. Soc. méd. des hôp. de Paris, 8 janv. 1943.

Decourt et Brault. — Emploi du 2339 RP. en injections intraveineuses dans le traitement de la crise d'asthme. Soc. méd. des hôp. de Paris, 16 oct. 1942.

Delbos (J.) (Toulon). — Résultats remarquables du 2339 RP. dans deux syndromes dermatologiques rebelles. Soc. franç. de dermatol. et de syphil., 19 févr. 1942.

Desaux (A.). — Recherche de l'action de l'histamine au cours de la maladie de Dühring-Brocq, Soc. franç. de dermatol. et de syphil., 10 févr. 1944.

Desaux (A.) et Pretet. — Le rôle de l'histamine dans les érythèmes de la face. Soc. franç. de dermatol. et de syphil., 10 févr. 1944.

Ferrand (L.-G.). — Traitement de la maladie sérique chez les enfants par le 2339 RP. (Antergan). Thèse médecine Bordeaux, 2 juin 1943.

Fischer. — Le rôle de l'histamine dans la diathèse neuro-arthritique. Les antagonistes de l'histamine. *Concours médical*, 21 mars 1943.

Flandin (Ch.) et Millot (J.). — Un cas d'intolérance à l'Antergan. Action antagoniste de l'histamine. Soc. franç. de dermatol. et de syphil., 8 févr. 1945.

Forestier (J.). — Les antihistaminiques de synthèse dans les affections rhumatismales et les états hyperchlorhydriques. Soc. méd. des hôp. de Paris, 8 mai 1942.

Fortunato. — Traitement du coryza spasmodique. *Archiv. Ital. dit Otol., rinol. e laryngol.*, 1942.

Gaté (J.), Thiers (H.), Cuilleret (P.) et Pellerat (J.). — Recherches sur l'action de nouveaux composés antihistaminiques de synthèse. *Journ. de méd. de Lyon*, 20 juill. 1942, p. 401-405.

Gaté (J.), Pellerat (J.), Badel (M.) et Murat (Mlle M.). — L'histamine en dermatologie. Soc. franç. de dermatol. et de syphil., 13 janv. 1944.

Gaté (J.), Cuilleret (P.) et Pellerat (J.). — Indications thérapeutiques des antihistaminiques de synthèse en dermatologie. Soc. franç. de dermatol. et de syphil., 13 janv. 1944; *Concours médical*, nos 14-15, 1er avril 1944, p. 179.

Gaté (J.), Cuilleret (P.) et Vachon. — Dermite eczématiforme survenue après une brûlure par application d'une pommade (pommade de Lucas-Championnière aux essences). Epidermo-réaction positive à cette pommade. Le traitement aux antihistaminiques de synthèse amène la guérison rapide de cette sensibilisation cutanée, 30 mars 1944.

Gougerat et Courtenay. — Action rapide de l'antihistaminique 2339 RP. dans une urticaire diffuse produite par injections antinévralgiques d'histamine. *Ann. de la Soc. franç. de dermatol. et de syphil.*, 8 oct. 1942.

Guggenheim. — Les amines biologiques. Baillière, 1934.

Halpern (B.-N.). — Etude expérimentale des antihistaminiques de synthèse. Essais de chimiothérapie des états allergiques. *Journ. de méd. de Lyon*, 20 juill. 1942, p. 409-411 et *Arch. internat. de pharmacodyn. et de thérap.*, 1942, vol. LXVIII, p. 239-307.

Jausion (H.), Tête (J.) et Carlier (G.). — Processus bulleux déclenchés par un antihistaminique de synthèse. Soc. franç. de dermatol. et de syphil., 11 mai 1944.

Jausion (H.), Calop et Carlier. — A propos d'un cas d'eczéma

solaire. Echec d'un antihistaminique et succès de l'auto-ouro-thérapie. Soc. franç. de dermatol. et de syphil., 11 mai 1944.

Lavergne (de). — Emploi simultané des antagonistes en thérapeutique. Soc. franç. de dermatol. et de syphil., 12 juill. 1945.

Lefranc et Ortega. — Guérison d'un prurit sénile par une médication antihistaminique de synthèse. *Archives hospitalières*, mai 1943.

Léger. — Etat actuel de la thérapeutique antihistaminique. *Journ. de méd. de Bordeaux*, nos 21-22, juill. 1945, p. 365.

Loeper (M.) et Perrault (M.). — Le traitement des intoxications alimentaires. Baillière, 1934.

Loeper (M.). — Intoxications et carences alimentaires. Masson, 1938.

Michel (P.-J.) et Nesme (A.). — Curieuses manifestations respiratoires survenant à chaque ingestion d'Antergan chez un sujet atteint d'un prurit diffus eczématisé, remarquablement guéri par cette médication. Soc. franç. de dermatol. et de syphil., 19 avril 1945.

Minet, Warembourg et Graux. — Action d'un antihistaminique de synthèse sur l'expectoration. *Echo médical du Nord*, avril 1943.

Minet, Warembourg, Linquette et Machon. — Action d'un antihistaminique de synthèse sur les diverses manifestations de la réaction sérique. *Echo médical du Nord*, n° 7, juill. 1943.

Morel (A.), Arloing (F.), Josserand (A.) et Halpern (B.-N.). — Action des substances antihistaminiques de synthèse sur certaines variétés d'œdèmes néoplasiques. Soc. de chim. biol., Réunion du 30 mai 1942, à Clermont-Ferrand.

Nicolas (J.) et Gardère (H.). — Crise hémoclasique par l'Antergan. Soc. franç. de dermatol. et de syphil., 19 avril 1945.

Parrot (J.-L.), Debray (C.) et Pichet (G.). — Valeur élevée de l'histamine sanguine chez les malades atteints d'ulcère gastro-duodénal. Amélioration des signes fonctionnels par

antagoniste de l'histamine. *Bull. et mém. de la Soc. méd. des hôp. de Paris*, Travail du Service du Professeur M. Chiray, Hôpital Bichat, et du Laboratoire du Docteur J. Tinel, Hôpital Boucicaut, 12 févr. 1943.

Parrot (J.-L.). — Modifications apportées par l'Antergan à la réaction vasculaire de la peau. Soc. de biol., 14 nov. 1942.

— Les manifestations de l'anaphylaxie et les substances histaminiques.

— Syndromes histaminiques et antagonistes de l'histamine. *Presse médicale*, n° 54, 19 déc. 1942.

Pasteur-Vallery-Radot, Bovet, Mauric et Holtzen (Mme). — Substances antihistaminiques. Action du 883 F. sur le choc histaminique. Soc. de biol., 9 mai 1942.

Perrault (Marcel). — L'histamine, sa constitution, ses origines, son action. *Progrès médical*, 30 janv. 1937.

— Les progrès de la médication antihistaminique. Pharmacie. Produits pharmaceutiques. Vol. I, n° 9, sept. 1943.

Roques, de Brux et Bollinelli. — Premiers résultats obtenus dans les états allergiques par les antihistaminiques de synthèse (2339 RP.). Soc. de méd., de chir. et de pharm. de Toulouse, 1er mai 1943.

Rousset (J.), Racouchot (J.) et Leneman (M.). — Disparition, dans certains cas, de l'intradermo-réaction au sérum de cheval, après ingestion préalable du 2339 RP. Un cas de guérison apparente rapide d'une poussée de dysidrose étendue par un bref traitement au 2339 RP. Soc. franç. de dermatol. et de syphil., filiale de Lyon, 19 juin 1942.

Sédayan, Pellerat (J.) et Bertoye. — Emploi du 2339 RP. (antihistaminique de synthèse) dans le traitement curatif des accidents sériques. Soc. méd. des hôp. de Lyon, 17 nov. 1942.

Staub (A.-M.). — Recherches sur quelques bases synthétiques antagonistes de l'histamine. Thèse de sciences, Paris, 1939. *Annales de l'Institut Pasteur*, t. 63, 1939, p. 400-402 et p. 485-524.

Swedin (M.). — *Acta Medicata Scandinavica*, 14 mai 1943.

Sciclounoff (F.) et Junet (R.). — Un nouvel antihistaminique de synthèse : l'Antergan. Contribution à l'étude clinique de la médication antiallergique. Travail de la Clinique médicale de Genève, Professeur M. Roch. *Rev. méd. de la Suisse romande*, 25 juill. 1943.

Thiers (H.). — Les composés de synthèse à pouvoir antihistaminique dans le traitement des états allergiques. Soc. méd. des hôp. de Lyon, 21 mai 1942.

— Corps antihistaminiques de synthèse et coryza banal. Soc. méd. des hôp. de Lyon, 1er juin 1943.

Thiers (H.), Vachon (A.), Cuilleret (P.), Gallet et Dechavannes (Mlle). — Action des substances antihistaminiques de synthèse (2339 RP.) dans les syndromes allergiques. Soc. méd. des hôp. de Lyon, 28 avril 1942.

Ungar. — Les substances histaminiques. Hermann, Paris, 1937.

Ungar (G.), Parrot (J.-L.) et Bovet (D.). — *C. R. de la Soc. de biol.*, 1937.

Watrin (J.). — Soc. de méd. de Nancy, 23 juin 1943.

Dépôt légal effectué en 1945 (4e trimestre)

23690. — Imprimeries Delmas, Bordeaux. 31.0192. — 1945.